



Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ingeniería

Escuela de Ingeniería Química

**DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS
GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL
ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL
TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

Diana Isabel Rodas Cobos

Asesorado por el Ing. Jorge Humberto Sepúlveda Palma

Guatemala, septiembre de 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS
GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL
ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL
TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

DIANA ISABEL RODAS COBOS

ASESORADO POR EL ING. JORGE HUMBERTO SEPÚLVEDA PALMA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL I	Ing. Angel Roberto Sic García
VOCAL II	Ing. Pablo Christian de León Rodríguez
VOCAL III	Inga. Elvia Miriam Ruballos Samayoa
VOCAL IV	Br. Narda Lucia Pacay Barrientos
VOCAL V	Br. Walter Rafael Véliz Muñoz
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADORA	Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
EXAMINADOR	Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
EXAMINADORA	Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira de Rossal
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS
GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL
ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL
TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha mayo de 2013.


Diana Isabel Rodas Cobos



Guatemala, 23 de abril de 2015.

Ref.EPS.DOC.321.04.15.

Ing. Silvio José Rodríguez Serrano
Director Unidad de EPS
Facultad de Ingeniería
Usac.

Ing. Rodríguez Serrano:

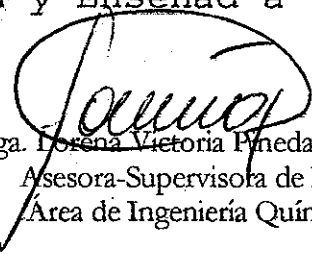
Por este medio atentamente le informo que como Asesora-Supervisora de la Práctica del Ejercicio Profesional Supervisado (E.P.S.), de la estudiante universitaria **Diana Isabel Rodas Cobos** de la Carrera de Ingeniería Química, con carné No. **200714283**, procedí a revisar el informe final, cuyo título es **"DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA"**.

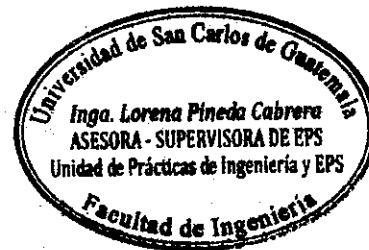
En tal virtud, **LO DOY POR APROBADO**, solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

"Id y Enseñad a Todos"


Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
Asesora-Supervisora de EPS
Área de Ingeniería Química



c.c. Archivo
LVPC/ra



Guatemala, 23 de abril de 2015.

Ref.EPS.D.184.04.15.

Ing. Victor Manuel Monzón Valdéz
Director Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente

Estimado Ingeniero Monzón Valdéz.

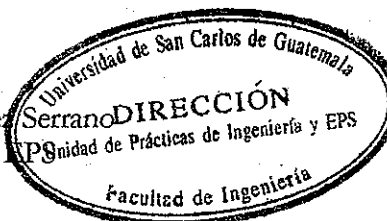
Por este medio atentamente le envío el informe final correspondiente a la práctica del Ejercicio Profesional Supervisado, (E.P.S) titulado **"DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA"** que fue desarrollado por la estudiante universitaria Diana Isabel Rodas Cobos, quien fue debidamente asesorada y supervisada por la Ingeniero Lorena Victoria Pineda Cabrera.

Por lo que habiendo cumplido con los objetivos y requisitos de ley del referido trabajo y existiendo la aprobación del mismo por parte de la Asesora-Supervisora de EPS, en mi calidad de Director apruebo su contenido solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,
"Id y Enseñad a Todos"

Ing. Silvio José Rodríguez
Director Unidad de



SJRS/ra

Guatemala 13 de Julio de 2015

Director

Escuela de ingeniería Química

Facultad de Ingeniería

Estimado Director:

El motivo de la presente es para hacer de su conocimiento que he tenido a la vista el informe Final de trabajo de graduación de la estudiante Diana Isabel Rodas Cobos, quien se identifica con número de carné 2007-14283, titulado: **"DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA"**

Considero muy satisfactorio dicho trabajo y lo remito a su consideración para proseguir con los trámites correspondientes.

Atentamente


Ing. Jorge Humberto Sepúlveda Palma
Ingeniero Químico Industrial
Colegiado 1652

Colegiado No. 1652

humberto.sepulveda@bayer.com

24369090 Ext. 3506



Guatemala, 16 de julio de 2015.

Ref. EIQ.TG-IF.039.2015.

Ingeniero
Victor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Monzón:

Como consta en el registro de evaluación del informe final EIQ-PRO-REG-007 correlativo **127-2013** le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
-Modalidad Ejercicio Profesional Supervisado-

Solicitado por la estudiante universitaria: **Diana Isabel Rodas Cobos**.
Identificada con número de carné: **2007-14283**.
Previo a optar al título de **INGENIERA QUÍMICA**.

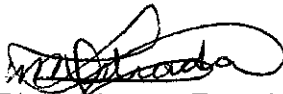
Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

♦ DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por el Ingeniero Químico: **Jorge Humberto Sepúlveda Palma**.

Habiendo encontrado el referido informe final del trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"


Inga. Dinna Nissette Estrada Moreira
COORDINADORA DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación

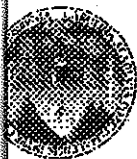


C.c.: archivo



ACAAI





USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

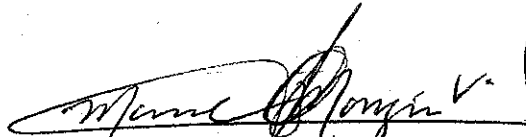
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

Edificio T-5, Ciudad Universitaria, Zona 12, Guatemala, Centroamérica
EIQD-REG-SG-001

Ref.EIQ.TG.141.2015

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Ejercicio Profesional Supervisado (**EPS final**) de la estudiante **DIANA ISABEL RODAS COBOS** titulado: **"DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA"** Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.

"Id y Enseñad a Todos"


Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, septiembre de 2015

Cc: Archivo
VMMV/cle



Formando Ingenieros Químicos en Guatemala desde 1939



Ref. DTG.496-2015

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE TRES FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES (UNICOMPONENTES Y MULTICOMPONENTES), POR MEDIO DEL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO, PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por la estudiante universitaria **Diana Isabel Rodas Cobos**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, se autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE

Ing. Angel Roberto Sic García
Decano en funciones



Guatemala, septiembre de 2015

/cc

ACTO QUE DEDICO A:

Dios

Por bendecirme e iluminar mi vida, por permitirme cumplir este sueño y vivir este momento.

Mi madre

Estela Cobos, por cada segundo de amor, apoyo, dedicación y esfuerzo incondicional empleado en mí; por ser ejemplo de carisma, fe, humor, optimismo, realismo y responsabilidad en todo momento y ante cualquier situación.

Mi padre

Carlos Rodas (q. e. p. d.), porque siempre te llevaré en mi corazón, como un gran hombre que con sus virtudes y defectos, hiciste de mí alguien con integridad y moral.

Mis hermanas

Soledad, Gabriela y Carla Rodas Cobos, por todo el cariño y apoyo brindado; porque sé que siempre contaré con ustedes.

Mis sobrinos

André y Rodrigo Aguilar, Sebastián Carrión, por llenarme de alegría en cada momento difícil de mi vida, y Nicolás Tax (q. e. p. d.) por ser ese ángel que llenará de luz mi vida.

Eduardo Chitón

Por estar incondicionalmente a mi lado tanto en los momentos buenos como en los malos. Por brindarme su amor, apoyo y optimismo que me impulsa a seguir adelante.

Mis amigos

Por apoyarme en cada momento, por su amistad y hacer de esta experiencia algo inolvidable.

Mis asesores

Inga. Ana Mercedes Donis e Ing. Jorge Humberto Sepúlveda, por compartir todos sus conocimientos y el apoyo brindado.

AGRADECIMIENTOS A:

Dios	Por llenar mi vida de bendiciones y fortalecerme en todo momento.
Mi madre	Por todo su esfuerzo incansable para crear un mejor futuro para sus hijas, por el sacrificio realizado para que nunca nos hiciera falta nada, por nunca darse por vencida y por ser mi ejemplo a seguir.
Mi padre	Por todas las enseñanzas y por todos los valores éticos y morales inculcados.
Mis hermanas	Por confiar en mí, por su apoyo, cariño y amistad.
Eduardo Chitón	Por estar incondicionalmente a mi lado en mis momentos de alegría, tristeza, estrés y estudio. Por ser mi apoyo día a día.
Mis amigos	Por todo el apoyo brindado a lo largo de estos años, por sus consejos y amistad sincera.
Universidad de San Carlos de Guatemala	Por los conocimientos brindados, en especial a la Facultad de Ingeniería.

Mis asesores

Por toda la ayuda brindada, sus consejos y enseñanzas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS	IX
GLOSARIO	XI
RESUMEN.....	XVII
OBJETIVOS.....	XIX
INTRODUCCIÓN.....	XXI
1. MARCO CONCEPTUAL.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Justificación	11
1.3. Determinación del problema.....	12
1.3.1. Definición	12
1.3.2. Delimitación	12
2. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. Mezclado	13
2.2. Tipos de mezclas según su homogeneidad.....	14
2.3. Mezclas binarias	15
2.4. Mecanismos de mezclado	16
2.4.1. Mecanismo de convección.....	16
2.4.2. Mecanismo de difusión o dispersión.....	17
2.4.3. Mecanismo por cizalla	17
2.5. Factores que intervienen en el mezclado de sólidos	18
2.6. Tipos de mezcladores.....	18
2.6.1. Mezcladores de tambor rotatorio	18

2.6.2.	Mezcladores convectivos	20
2.6.3.	Mezcladores de tornillos.....	21
2.6.4.	Lechos fluidizados.....	21
2.6.5.	Mezcladores de alto corte	22
2.7.	Tiempo de mezclado	22
2.7.1.	Índice de Mezcla (tiempo óptimo de mezcla)	22
2.7.2.	Perfiles de Mezclado	23
2.8.	Segregación	24
2.8.1.	Causas de la segregación	25
2.8.2.	Mecanismos de la segregación	27
2.8.3.	Reducción de segregación	29
2.8.4.	Intensidad de la segregación.....	29
2.9.	Cromatografía	31
2.10.	Manufactura de comprimidos por compresión directa.....	34
3.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	37
3.1.	Variables	37
3.2.	Delimitación de campo de estudio	38
3.3.	Recursos humanos disponibles	38
3.4.	Recursos materiales disponibles (equipo, cristalería y reactivos)	39
3.5.	Técnica cuantitativa.....	40
3.6.	Recolección y ordenamiento de la información	40
3.7.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información	41
3.8.	Análisis estadístico.....	44
3.9.	Plan de análisis de resultados.....	45
3.9.1.	Métodos y modelos de los datos según tipo de variables.....	45
3.9.2.	Programas a utilizar para análisis de datos.....	45

4.	RESULTADOS.....	47
5.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	53
	CONCLUSIONES	57
	RECOMENDACIONES.....	59
	BIBLIOGRAFÍA.....	61
	APÉNDICES	63
	ANEXOS.....	141

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Tipos de Mezclas Binarias	15
2.	Mecanismo de Convección	16
3.	Mecanismo de Difusión o Dispersión	17
4.	Mecanismo por Cizalla	18
5.	Mezcladores de tambor. a) cilindro horizontal, b) de doble cono, c) cono en V, d) cono en Y.....	19
6.	Mezcladores de tambor con baffles internos.....	20
7.	Mezclador de cintas.....	20
8.	Mezcladores de tornillo.....	21
9.	Mezclador de Lecho Fluidizado.....	21
10.	Tiempo Óptimo de Mezcla	23
11.	Perfiles de Mezclado	23
12.	Segregación por distribución del tamaño de la partícula.....	25
13.	Segregación por diferencia de densidad de las partículas	26
14.	Segregación por desigualdad de formas de las partículas.....	26
15.	Segregación de partículas.....	28
16.	Mecanismos de segregación.....	28
17.	Diagrama del proceso de cromatografía líquida de alta resolución.....	32
18.	Proceso de producción de compresión directa	35
19.	Diagrama de bloques del proceso de determinación del índice de mezcla, proceso de producción de compresión directa.....	41
20.	Formato de la desviación estándar promedio (S) versus tiempo de mezclado (minutos)	43

21.	Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco 1 (1 ingrediente activo).....	47
22.	Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco 2 (2 ingredientes activos)	48
23.	Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco 3 (5 ingredientes activos)	49

TABLAS

I.	Características químicas/físicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados	2
II.	Características físicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados.....	3
III.	Características químicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados.....	4
IV.	Incompatibilidades químicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados.....	7
V.	Aplicaciones en la industria farmacéutica de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados.....	8
VI.	Variables de factores determinantes en el proceso de mezclado de sólidos.....	37
VII.	Equipo y cristalería disponible	39
VIII.	Reactivos disponibles	40
IX.	Formato de la cantidad de componente presente en la muestra según el tiempo de mezclado	42
X.	Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco 1 (1 ingrediente activo) en función del tiempo de mezclado	48
XI.	Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco 2 (2 ingredientes activos) en función del tiempo de mezclado.....	49

XII.	Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco 3 (5 ingrediente activo) en función del tiempo de mezclado.....	50
XIII.	Tiempo óptimo de mezclado de cada uno de los fármacos analizados	50
XIV.	Evaluación del tiempo establecido de mezclado con base en el estudio realizado	50
XV.	Razones de cambio del tiempo actual de mezclado con base en el estudio realizado	51

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
pH	Acidez activa (potencial de hidrógeno)
ASA	Ácido Acetil Salicílico
A	Amperaje
cal	Calorías
cm	Centímetros
S ²	Desviación estándar
STD	Estándar de las muestras
°C	Grados Centígrados
g	Gramos
kcal	Kilocalorías
kJ	Kilojoules
L	Litros
x	Media Aritmética
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
min	Minutos
mol	Mol
M	Molaridad (mol/L)
W/V	Peso por volumen (g/mL)
%	Porcentaje
s	Segundos
tab	Tabletas

t

Tiempo

x

GLOSARIO

Buenas prácticas de manufactura	Herramientas de gran ayuda para la obtención de Productos que cumplan con las normas de calidad establecidas.
Bulk	Producto o fármaco producido, vendido o transportado a granel.
Compresión directa	Método de elaboración de tabletas que consiste en comprimir directamente la mezcla del fármaco y excipientes, los cuales son sustancias inocuas que permiten la fluidez y aumentan la cohesividad para dar forma a la tableta.
Cromatografía	Método físico de separación en el cual los componentes que se van a separar se distribuyen entre dos fases, una de ellas estacionaria y la otra móvil.
Cromatograma	Resultado grafico de la cromatografía. Los distintos picos del cromatograma corresponden a los componentes de la mezcla separada.
Desviación estándar	Medida de dispersión para variables de razón y de intervalos.

Escala piloto	Manufactura de principio activo o de un producto por un procedimiento representativo y que simula lo que se aplicará a escala industrial.
Estudio de estabilidad	Serie de pruebas relacionadas con las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un principio activo o un producto farmacéutico para obtener información sobre su estabilidad, a fin de definir su periodo de eficacia en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.
Excipientes	Sustancia inactiva utilizada para incorporar un ingrediente activo.
Fármaco	Sustancia química purificada en la prevención, diagnóstico, tratamiento y cura de una enfermedad, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado, o bien, para modificar condiciones fisiológicas con fines específicos.
Fase fija o estacionaria	Sustancia que está fija en una posición en el procedimiento de la cromatografía.
Fase móvil	Consiste en la muestra que está siendo separada/analizada y el disolvente, que se mueve por el interior de la columna.

Granulación	Proceso de incremento del tamaño de partículas, el cual puede ser vía seca (granulación seca) o vía húmeda (granulación húmeda).
Granulación húmeda	Método de elaboración de tabletas en el cual se utiliza aglutinante (estable al calor y humedad) para humectar la mezcla de polvos, lo cual proporciona cohesividad a los componentes de la formulación.
Granulación seca	Método de elaboración de tabletas, la cual consiste en una precompresión o doble compresión. Se utiliza para sustancias susceptibles al calor o a la humedad.
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i> (cromatográfica líquida de alta resolución).
Índice de mezcla	Parámetro utilizado para caracterizar el grado de mezcla alcanzado, es decir, el grado de homogeneidad de la misma.
Ingrediente activo	Componente de una formulación química responsable de la actividad biológica esperada del producto.
Mezclado	Operación unitaria utilizada en la industria farmacéutica, cuyo objetivo es conseguir la máxima interposición entre varios componentes y una distribución homogénea de los mismos.

Multicomponente	Operación unitaria utilizada en la industria farmacéutica, cuyo objetivo es conseguir la máxima interposición entre varios componentes y una distribución homogénea de los mismos.
Multicomponente	Fármaco con dos o más ingredientes activos.
Segregación	Proceso de desmezclado, que puede ocurrir debido a diferencias de tamaño de las partículas, forma, densidad entre otras.
Sólido granular	Sólido formado por un conjunto de partículas macroscópicas lo suficientemente grandes para que la fuerza de interacción entre ellas sea la de fricción.
Tiempo de mezclado	Periodo adecuado en el cual se puede alcanzar la homogeneidad de una mezcla.
Tiempo de retención	Tiempo característico que tarda un analito particular en pasar a través del sistema bajo ciertas condiciones fijadas anteriormente.
Tiempo óptimo de mezcla	Tiempo requerido para alcanzar la homogeneidad de la mezcla.
Unicomponente	Fármaco que posee únicamente un ingrediente activo.

Uniformidad de contenido

Análisis para determinar la homogeneidad del proceso (miligramos de compuesto por tableta) y variación como peso de las tabletas.

USP

United States Pharmacopeial Convention
(Farmacopea de Estados Unidos)

Vida útil

Período de tiempo durante el cual un producto farmacéutico mantiene sus especificaciones de calidad.

RESUMEN

El trabajo de graduación consistió en la determinación del tiempo óptimo de mezclado de fármacos sólidos granulares de una industria farmacéutica. Dicho estudio se realizó con tres fármacos sólidos granulares (efervescentes), siendo uno de ellos unicomponente y dos de ellos multicomponentes. El ácido acetil salicílico fue el ingrediente activo común en los tres.

El estudio del tiempo óptimo de mezclado consistió en un análisis cromatografico de las muestras, para ello, se estableció un tiempo, que fue de treinta minutos por lote, dividido en intervalos iguales de tiempo de cinco minutos, en los cuales se tomaron cinco muestras de distintos puntos del contenedor (extremos y centro), haciendo un total de seis tiempos y treinta muestras por lote. Además, para cada fármaco se analizaron tres lotes, los cuales fueron producidos de manera consecutiva.

Dichas muestras fueron analizadas en el laboratorio con un cromatógrafo para, posteriormente, evaluar mediante el uso de un modelo matemático, el tiempo requerido para obtener una mezcla homogénea, es decir, el total mezclado del ingrediente activo y sus excipientes, para lograr una dosificación correcta de cada fármaco, reduciendo costos y aumentando la eficiencia del proceso.

OBJETIVOS

General

Determinar el índice de mezcla de tres fármacos sólidos granulares considerando sus contenidos de ácido acetil salicílico, por medio de cromatografía líquida de alta resolución, con el fin de obtener una mezcla homogénea del ingrediente activo y sus excipientes.

Específicos

1. Determinar el índice de mezcla de un fármaco efervescente unicomponente y dos multicomponentes, para la obtención de una mezcla homogénea.
2. Evaluar, de acuerdo al índice de mezcla establecido, si es necesario realizar cambios en el tiempo actual de mezclado o si los tiempos actuales cumplen con el tiempo óptimo de mezclado.

INTRODUCCIÓN

Si bien la operación unitaria del mezclado ha sido utilizada desde hace mucho tiempo, el concepto de mezclado de sólidos granulares no ha tenido un gran auge, más que en el desarrollo de conceptos elementales del mismo, no así en el caso de los fluidos. Esto puede deberse a la mayor complejidad que requiere este tipo de mezclado, la cual muchas veces solo puede ser controlada por la experiencia de la persona.

El mezclado de sólidos en la industria farmacéutica es de gran importancia, ya que se requiere de una distribución homogénea y exacta del ingrediente activo dentro de la mezcla, pudiendo ser este único o múltiple, lo que se denomina como mezclas unicomponentes o mezclas multicomponentes respectivamente. Al garantizar homogeneidad dentro de la mezcla, se asegura que la dosificación en cada tableta sea la correcta, cumpliendo con las especificaciones y calidad requerida del mismo. Por ello, es de gran importancia utilizar las herramientas correctas de la ingeniería química para su control.

En esta investigación se determinó el tiempo óptimo de mezclado para un mismo componente activo en tres distintas mezclas de polvos efervescentes. Cada mezcla pertenece a un producto efervescente distinto, la variación entre las distintas mezclas consiste tanto en el porcentaje de activo dentro de la mezcla como en la cantidad de activos con los que se relaciona dentro de la misma. Dentro de este estudio se evaluó una mezcla unicomponente y dos multicomponentes.

Para la determinación del punto de mezclado óptimo se establecieron modelos matemáticos polinómicos y se definió el punto de inflexión con el fin de evitar llegar a la segregación de la mezcla. Para ello, se utilizó como partida el comportamiento de la desviación estándar de distintas muestras tomadas en un mismo tiempo de mezclado de distintas partes del contenedor que contiene la mezcla, y se varió el tiempo de mezclado en intervalos establecidos previamente.

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1 Antecedentes

El mezclado es una operación unitaria muy antigua, la cual consiste en la combinación uniforme de dos o más componentes, alcanzando una distribución uniforme de los mismos. Dicha operación ha sido utilizada por miles de años en diversas industrias químicas, dentro de las cuales está la industria farmacéutica.

El estudio del mezclado de sólidos ha sido escasamente estudiado, lo cual se puede deber a la complejidad de dicha operación. En el 1990, el ingeniero Oscar Vásquez Antillón, trabajó el proyecto *Estudio de comparación entre el mezclado físico de sólidos granulares y la simulación del proceso en una computadora personal*, con lo cual concluyó que los resultados obtenidos en un mezclador de listón, Ribbon Blender, eran comparables con los resultados obtenidos por un mezclador aleatorio en una computadora.

En la actualidad, se sabe que el mezclado en la industria farmacéutica es un proceso ,muy importante, ya que mediante él se logra obtener una distribución homogénea del ingrediente activo y sus excipientes.

Antiguamente, cada fármaco manufacturado dentro de la empresa poseía un tiempo de mezclado establecido con base en la experiencia laboral. Pero, con el fin de cumplir con los lineamientos de la empresa y las buenas prácticas de manufactura, además de brindar una mejor calidad de su producción, se ha puesto en marcha el plan de determinación del índice de mezcla.

En la tabla I se encuentran los excipientes de cada fármaco estudiado.

Tabla I. **Características químicas/físicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados**

Núm. de Fármaco	Excipientes	Formula empírica	Peso molecular (g/mol)	Categoría funcional
Excipientes en común	Bicarbonato de sodio	NaHCO_3	84,01	Agente alcalinizante.
	Ácido cítrico	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$	192,13	Agente acidificante, agente buffer, agente quelante y potenciador de sabor.
2	Manitol	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$	182,17	Edulcorante; diluyente de la tableta o capsula.
3	Benzoato de sodio	$\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$	144,11	Preservante microbiológico, lubricante de tabletas y capsulas.
	Aspartame	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	294,31	Edulcorante
	Povidona	$(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$	2 500 – 3 000 000	Agente de suspensión; ligante de tableta.

Fuente: AINLEY, Wade; Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical excipient*. P. 55.

Tabla II. **Características físicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados**

Núm. de Fármaco	Excipientes	Descripción
Excipientes en común	Bicarbonato de sodio	Es un sólido cristalino blanco, inodoro ligeramente alcalino. Su estructura cristalina es un prisma monocíclico.
	Ácido Cítrico	Se producen forma de cristales incoloros o translúcidos, o como polvo cristalino blanco. Es inodoro y tiene un fuerte sabor ácido.
2	Manitol	Se presenta como un polvo cristalino blanco, sin olor, con sabor dulce, aproximadamente tan dulce como la glucosa y la mitad de dulce como la sacarosa, e imparte una sensación refrescante en la boca.
3	Benzoato de sodio	Es una sal blanca, ligeramente higroscópico, sin olor, y tiene un sabor dulce y salino desagradable.
	Aspartame	Se presenta en forma de un polvo blanco, cristalino, prácticamente inodoro, de sabor dulce intenso.
	Povidona	Es un fino de color blanco o crema inodoro o casi inodoro higroscópico.

Fuente: AINLEY, Wade; Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical excipient*. P. 56.

Tabla III. Características químicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados

Núm. de Fármaco	Excipientes	Propiedades
Excipientes en común	Bicarbonato de sodio	<p>Acidez/alcalinidad: pH: 8,3 para una solución acuosa a 25 °C 0,1M</p> <p>Densidad: 2,159 g/cm³</p> <p>Disminución del punto de congelación: 0,381 °C (1 % w/v)</p> <p>Punto de fusión: 270 °C (con descomposición)</p> <p>Solubilidad: (solubilidad a 20 °C a menos que se indique lo contrario)</p> <p>Etanol (95 %): prácticamente insoluble</p> <p>Éter (90 %): prácticamente insoluble</p> <p>Agua: 1 en 4 a 100 °C</p>
	Ácido Cítrico	<p>Acidez/alcalinidad: pH: 2,2 (1 % w/v solución acuosa)</p> <p>Densidad: 1,542 g/cm³</p> <p>Calor de combustión: -1 972 kJ/mol (-471,4 Kcal/mol)</p> <p>Punto de fusión: ≈ 100 °C (algunas veces a 75 °C)</p> <p>Solubilidad:</p> <p>Etanol (95%): 1 en 1,5</p> <p>Éter (90%): escasamente soluble</p> <p>Agua: 1 en menos de 1</p>

Continuación de la tabla III.

2	Manitol	<p>Punto de inflamación: 150 °C</p> <p>Calor de combustión: 16,57 kJ/g (3 930 cal/g)</p> <p>Punto de fusión: 166-168 °C</p> <p>Densidad: 1,48 g/cm³</p> <p>Solubilidad: (solubilidad a 20 °C)</p> <p>Etanol (95 %): 1 en 83</p> <p>Éter: prácticamente insoluble</p> <p>Agua: 1 en 5,5</p>
3	Benzoato de sodio	<p>Acidez/alcalinidad: pH:8,0 (solución acuosa saturada a 25 °C)</p> <p>Actividad antimicrobial: actividad bacteriostática y antimicrobiana. Su acción preservante es mejor en soluciones ácidas (pH 2-5), y en condiciones alcalinas casi no tiene efecto.</p> <p>Densidad: 1,15 g/cm³ a 24 °C</p> <p>Disminución del punto de congelación:0,24 °C (1.0 % w/v)</p> <p>Solubilidad:(solubilidad a 25 °C a menos que se indique lo contrario)</p> <p>Etanol (95 %): 1 en 75</p>

Continuación de la tabla III.

3	Aspartame	<p>Acidez/alcalinidad: pH 4,0 – 6,5 (0,8 % w/v solución acuosa)</p> <p>Densidad:(bulk)</p> <p>0,4-0,5 g/cm³ para grado granular</p> <p>0,3–0,4 g/cm³ para grado polvo</p> <p>Punto de fusión: 246-247 °C</p> <p>Solubilidad:</p> <p>Etanol (95 %): ligeramente soluble</p> <p>Agua: escasamente soluble. La solubilidad aumenta al aumentar la temperatura y mientras se aumenta la acidez.</p>
	Povidona	<p>Acidez/alcalinidad: pH: 3,0-7,0 (5 % w/v solución acuosa)</p> <p>Densidad:1,17-1,18 g/cm³</p> <p>Punto de fusión: algunas veces a 150 °C</p> <p>Solubilidad: Soluble en ácidos, cloroformo, etanol, metanol y agua. Prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos, y aceite mineral.</p>

Fuente: AINLEY, Wade; Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical excipient*. P. 57.

Tabla IV. **Incompatibilidades químicas de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados**

Núm. de Fármaco	Excipientes	Incompatibilidades
Excipientes en común	Bicarbonato de sodio	Reacciona con ácidos, sales acidas y muchas sales alcaloideas con la evolución del dióxido de carbono. En mezclas de polvos, la humedad del aire o el agua de cristalización de otro ingrediente es suficiente para que el bicarbonato de sodio reaccione con componentes como el ácido bórico o el alumbre.
	Ácido Cítrico	Tartrato de potasio. Carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos; Acetatos y sulfuros
2	Manitol	No reportados en estado seco. Incompatible con infusiones de xilitol y puede formar complejos con algunos metales como hierro, aluminio y cobre.
3	Benzoato de sodio	Incompatible con componentes cuaternarios, sales férricas, sales de calcio y otras sales de metales pesados incluyendo plomo, mercurio y plata.
	Aspartame	Fosfato dibásico de calcio. Estearato de magnesio
	Povidona	Es compatible en solución con un amplio rango de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas y otros químicos. forma aductos moleculares en solución con taninos, sulfatiazol, salicilato de sodio y ácido salicílico

Fuente: AINLEY, Wade; Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical excipient*. P. 58.

Tabla V. **Aplicaciones en la industria farmacéutica de los excipientes de cada uno de los fármacos estudiados**

Núm. de Fármaco	Excipientes	Aplicaciones en la formulación farmacéutica
Excipientes en común	Bicarbonato de sodio	<p>Es utilizado en tabletas efervescentes y granulares como una fuente de dióxido de carbono, además de ayudar a mantener cierto grado de alcalinidad en la preparación.</p> <p>También es utilizado como amortiguadores de ácidos débiles aumentando la velocidad de disolución y reduciendo la irritación gástrica. Terapéuticamente se utiliza como un antiácido y como fuente del anión bicarbonato para el tratamiento de acidez metabólica.</p>
	Ácido Cítrico	<p>El ácido cítrico es utilizado en la farmacología principalmente para ajustar el pH de la solución. Es utilizado en preparaciones efervescentes granulares y en tabletas efervescentes.</p>

Continuación de la tabla V.

2	Manitol	<p>En la industria farmacéutica se utiliza principalmente como un diluyente en formulaciones de tabletas. Puede ser utilizado en procesos de compresión directa o en granulaciones húmedas.</p> <p>Es comúnmente utilizado en presentaciones masticables por su dulzura, sensación que provoca en la boca y su calor negativo de solución. Es utilizado como un preventivo de solidificación en suspensiones acuosas antiácidas de hidróxido de aluminio.</p>
3	Benzoato de sodio	<p>Es utilizado como agente microbiano en industrias como la de alimentos o farmacéuticas, es utilizado en concentraciones de 0,02-0,5 % en medicinas orales. El grado de efectividad de este depende del grado de acides de la solución.</p>
	Aspartame	<p>Es utilizado como un intenso edulcorante en muchas industrias siendo una de ellas la industria farmacéutica (tabletas, mezclas de polvos, preparaciones de vitaminas). Mejora el sabor y ayuda a ocultar sabores indeseados, su poder de dulzura es aproximadamente 180-200 veces la de la sucrosa.</p> <p>El aspartame es metabolizado en el cuerpo y por ello posee valores nutricionales: 1 gramo de aspartame provee aproximadamente 17 kJ (4 kcal). Aunque en la práctica una pequeña cantidad de aspartame consumida provee un mínimo efecto nutritivo.</p>

Continuación de la tabla V.

3	Povidona	<p>Aunque el povidona es utilizado en múltiples formulaciones farmacéuticas, se utiliza mayormente en las fórmulas de dosis sólidas, como por ejemplo las tabletas efervescentes.</p> <p>Es utilizado como agente aglutinador en procesos de granulaciones. En mezclas de polvos es utilizado en la forma granulada y en forma seca agregándole agua, alcohol y soluciones hidroalcohólicas.</p> <p>También es utilizado como suspensor, estabilizador o agente de aumento de viscosidad en suspensiones y soluciones tópicas y orales. Además, la solubilidad de activos escasamente solubles se logra incrementar al mezclarlo con Povidona.</p>
---	----------	--

Fuente: AINLEY, Wade; Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical excipient*. P. 60.

Para la determinación de tiempos óptimos de mezclado, se establecerá un modelo matemático para cada uno de los fármacos, en los cuales se debe de tomar en cuenta tanto el grado de mezclado de los excipientes como el ingrediente activo. Dicho modelo será determinado a partir del cálculo de la desviación estándar, el cual es un parámetro estadístico, en relación al tiempo de mezclado, generando un proceso de producción del fármaco mucho más eficiente.

1.2 Justificación

Tradicionalmente la operación unitaria de mezclado ha estado basada en la disposición aleatoria de los componentes, pero actualmente es necesario incluir la colocación ordenada de las partículas, ya que ambas influyen en las características finales de la forma farmacéutica.

El tratamiento de estas mezclas involucra una gran diversidad de variables como el tamaño, forma, y densidad de las partículas, humedad de los materiales y parámetros del mezclador. Por lo tanto, la determinación del tiempo óptimo de mezclado es más compleja que una mezcla líquida, también, el desarrollo del modelo matemático es más complicado, ya que afectan todos estos factores.

En Guatemala, esta operación unitaria es utilizada por muchas industrias como la farmacéutica, ya que el mezclado óptimo del ingrediente activo y sus excipientes determinará la calidad del fármaco, asimismo esto podrá ser un factor contradictorio o benéfico para la vida del fármaco.

Mantener el proceso de mezclado controlado en la industria farmacéutica, ayudará a reducir costos, brindará robustez al proceso y generará un aumento en la eficiencia del mismo, además de lograr obtener una mezcla óptima, logrando de esta forma la distribución homogénea de los ingredientes activos.

1.3 Determinación del problema

Los tiempos de mezcla actuales no cuentan con una determinación formal, basada en modelos matemáticos y con bases estadísticas, sino que están basados en la experiencia ganada a través de los años. Esto conlleva a la necesidad de normar los tiempos de mezcla en busca de mejoras continuas en la dispersión de los activos en las mezclas, mejorando los resultados de uniformidad de contenido, minimizando la posibilidad de desviaciones o rechazos en mezclas e incluso disminuyendo los tiempos actuales de mezclado, afectando, en forma positiva la eficiencia y costos de los procesos.

1.3.1 Definición

La determinación del tiempo óptimo de mezclado puede ser un gran problema al momento de trabajar con sólidos granulares, ya que estos tienden a segregarse si el tiempo de mezclado sobrepasa el tiempo óptimo. Además, factores como el tamaño, forma y peso específico de las partículas, cantidad de activos y excipientes de una mezcla puede afectar el tiempo de mezcla (también la cantidad de activos y excipientes dentro de una misma mezcla). El tiempo óptimo de mezcla se obtendrá al momento de obtener una mezcla homogénea ordenada.

1.3.2 Delimitación

Se determinará el tiempo óptimo de mezclado de fármacos sólidos granulares, con el fin de obtener una mezcla homogénea tanto del ingrediente activo como del resto de componentes del fármaco.

2. MARCO TEÓRICO

“Lograr un buen mezclado de sólidos de diferentes tamaños y densidades es de suma importancia en varias industrias”¹ dentro de las cuales se encuentra la industria farmacéutica. El mezclado puede variar según el tipo de partícula que se esté mezclando. Las partículas que pueden fluir se segregan naturalmente. Por ejemplo, en una bolsa de granola las partículas más grandes las encontramos generalmente en la parte superior, mientras que las pequeñas tienden a encontrarse en la parte inferior de la misma. En el caso de las mezclas de gases y líquidos, si se dejan cierto tiempo, tienden a alcanzar la homogeneidad, mientras que en el caso de una mezcla sólida esta homogeneidad nunca se alcanza, ya que tienden a segregarse.

En una industria farmacéutica de sólidos, los medicamentos están compuestos generalmente de más de un componente o excipiente, además de su principio activo, por lo cual se debe buscar la forma en la cual la fórmula establecida para cada uno de los medicamentos presenten una distribución homogénea. Para ello, se hace uso de la operación unitaria del mezclado, la cual es fundamental.

2.1 Mezclado

Es una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados para la formación de un producto homogéneo, en el que cada partícula de cualquiera de los componentes esté lo

¹ AINLEY, Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical Excipient*. P. 21.

más cerca posible de otra partícula de un ingrediente diferente. Si esto se consigue se obtendrá una mezcla “ideal”, lo cual en la práctica no se logra obtener.

El grado de “idealidad” que se desee alcanzar dependerá del tipo de producto a fabricar y del objetivo de la operación. La función de estas mezclas en la industria farmacéutica consiste en asegurar una distribución adecuada del principio activo y un aspecto homogéneo, por lo que el grado de “idealidad” debe ser elevado.

2.2 Tipos de mezclas según su homogeneidad

Según la homogeneidad de las mezclas éstas se pueden dividir en tres tipos, los cuales son:

- “Mezcla positiva: es una mezcla que se genera espontáneamente e irreversiblemente además de aproximarse a una mezcla perfecta. Ejemplos de estas mezclas son los jarabes (mezcla líquida)”².
- Mezcla negativa: las moléculas tienden a separarse, por lo cual se necesita cierto grado de energía continua para lograr conservar la dispersión adecuada (emulsiones o suspensiones).
- Mezcla neutra: el comportamiento de esta mezcla es estático, es decir que las moléculas no tienden a mezclarse ni a segregarse una vez lograda la mezcla. Estas mezclas son típicas en la mayoría de las mezclas de sólidos”².

² *Tipos de mezclas*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>. Consulta: 20 de Agosto de 2012.

2.3 Mezclas binarias

El sistema físico de una mezcla sólida es muy complejo, ya que pueden estar constituidas por uno o más componentes, lo cual implica diferencias en forma, tamaño y densidad. Por ello, existen diversos tipos de mezclas, las cuales son:

- Mezcla ordenada: en este tipo de mezcla, todos los componentes son dependientes entre sí, generalmente se dan en mezclas de sólidos cohesivos en la cual un componente actúa como portador de las partículas de otro componente. Se genera una mezcla perfecta, es decir, partículas de igual tamaño y distinto color. Este tipo de mezcla indica que, independientemente de la región donde tomemos la muestra, se encontrará la misma proporción de partículas negras y blancas. Generalmente es imposible lograr esta mezcla en la práctica.
- Mezcla aleatoria: en este tipo de mezcla, la probabilidad de encontrar una partícula de un componente en una muestra es proporcional al número de partículas del mismo en la mezcla total

Figura 1. **Tipos de Mezclas Binarias**



Fuente: *Tipos de mezclas binarias*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: agosto 2012.

2.4 Mecanismos de mezclado

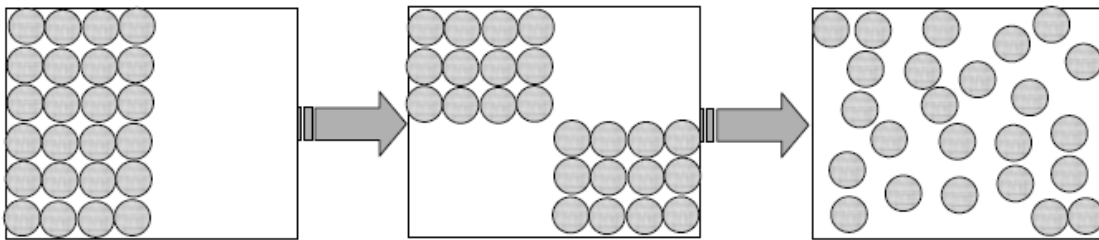
Dentro del mezclado de sólidos, existen tres mecanismos, los cuales son

- Mecanismo de Convección
- Mecanismo de Dispersión o difusión
- Mecanismo por Esfuerzos de Corte

2.4.1 Mecanismo de convección

Es el mecanismo más rápido y eficiente, implica el movimiento de gran cantidad de partículas de un componente en bloques a regiones ocupadas por otro componente.

Figura 2. **Mecanismo de Convección**

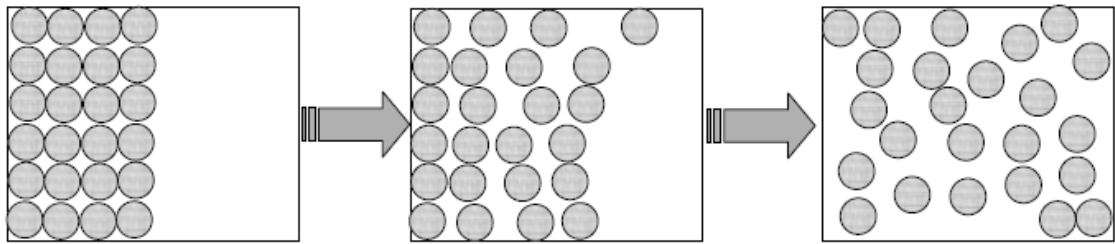


Fuente: *Mecanismo de convección*. http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/mezclado_solidos.pdf. Consulta: agosto 2012.

2.4.2 Mecanismo de difusión o dispersión

Este tipo de mecanismo se produce cuando se da el movimiento aleatorio individual de las partículas, logrando obtener una mezcla homogénea a escala microscópica.

Figura 3. **Mecanismo de Difusión o Dispersión**



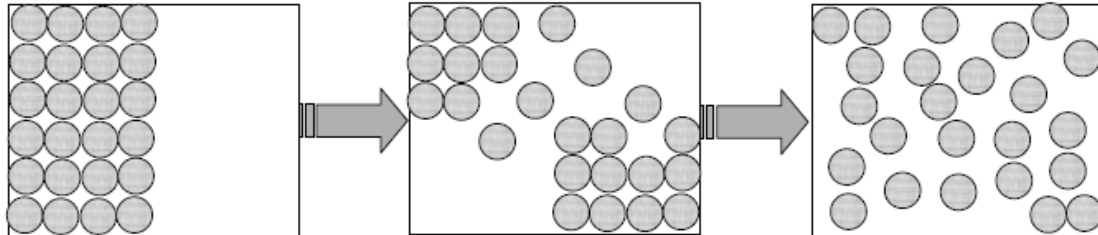
Fuente: *Mecanismo de difusión o dispersión*. http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/mezclado_solidos.pdf. Consulta: agosto 2012

2.4.3 Mecanismo por cizalla

En este tipo de mecanismo se produce un plano de deslizamiento entre distintas regiones de la muestra. Es recomendable en el caso de sólidos cohesivos, ya que poseen paletas que ejercen esfuerzos de corte a la mezcla.

En la industria, es común que en el mezclador se lleven a cabo más de un mecanismo durante el proceso de mezclado.

Figura 4. **Mecanismo por Cizalla**



Fuente: *Mecanismo por cizalla*. http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/mezclado_solidos.pdf. Consulta: agosto 2012.

2.5 Factores que intervienen en el mezclado de sólidos

Los factores que afectan el mezclado de sólidos son

- Tamaño de las partículas
- Forma y rugosidad de las partículas
- Proporción de los componentes de la mezcla
- Formación de cargas eléctricas

2.6 Tipos de mezcladores

A continuación se describen los diferentes tipos de mezcladores.

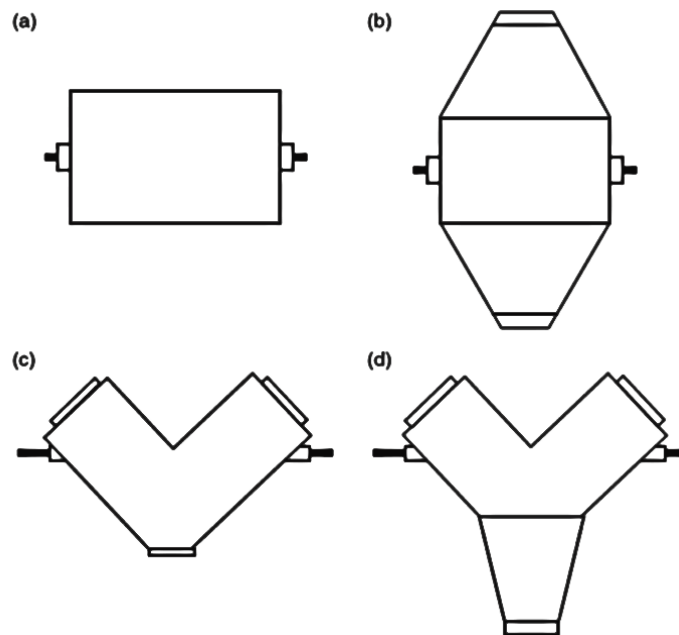
2.6.1 Mezcladores de tambor rotatorio

Es utilizado en el mezclado de aditivos y microelementos en el sector productor de químicos, farmacéuticos, pinturas, fertilizantes, alimentos, y otros. Se caracteriza por su alta uniformidad de mezcla, buena hermeticidad, no

genera residuos, no produce ruido, ni polución. Este mezclador se fabrica con acero inoxidable o acero al carbono. A continuación se presentan varios tipos de mezcladores rotatorios.

“Aunque en este tipo de mezcladores existe un mecanismo convectivo, el mecanismo predominante es el difusivo”³, es decir que se produce segregación. Por ello se debe de colocar baffles en su interior para evitar que se segregue la mezcla.

Figura 5. **Mezcladores de tambor. a) cilindro horizontal, b) de doble cono, c) cono en V, d) cono en Y**

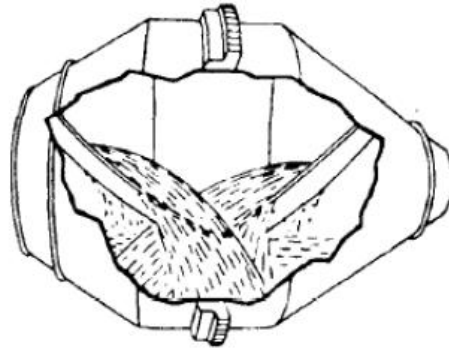


Fuente: *Mezcladores de tambor*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: agosto 2012.

³ *Mezcladores de tambor*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>. Consulta: agosto de 2012.

Figura 6. **Mezcladores de tambor con baffles internos**



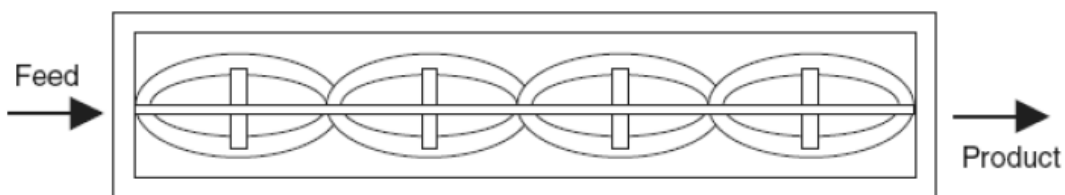
Fuente: *Mezcladores de tambor*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: 20 Agosto 2012.

2.6.2 Mezcladores convectivos

“En este tipo de equipos la circulación de sólidos se logra dentro de carcasas estáticas en las que se disponen paletas que rotan. El mecanismo principal de mezclado es la convección, sin embargo también se produce difusión y movimiento por esfuerzos de corte”⁴.

Figura 7. **Mezclador de cintas**



Fuente: *Mezcladores de tambor*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

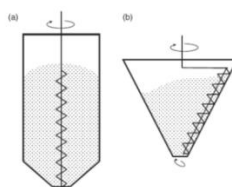
Consulta: agosto 2012.

⁴ *Mezcladores de tambor*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>. Consulta: agosto de 2012.

2.6.3 Mezcladores de tornillos

En este tipo de mezcladores, el material es elevado desde el fondo a través de los tornillos y desplazado hacia el tope.

Figura 8. **Mezcladores de tornillo**



Fuente: *Mezcladores de tambor*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: agosto 2012.

2.6.4 Lechos fluidizados

Su mecanismo predominante es la convección. “En este equipo se puede llevar a cabo más de una operación unitaria, por ejemplo recubrimiento, enfriamiento y mezclado”⁵.

Figura 9. **Mezclador de Lecho Fluidizado**



Fuente: *Mezcladores*. <http://tecnologia-farmaceutica.blogspot.com/2013/01/tecnologia-farmaceutica-i-bienvenida.html>. Consulta: agosto 2012.

⁵ *Mezcladores de lecho fluidizado*. <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>. Consulta: 30 de agosto de 2012.

2.6.5 Mezcladores de alto corte:

“El mecanismo principal de mezclado son los esfuerzos de corte generados. Son muy usados para el mezclado de polvos cohesivos”⁶.

2.7 Tiempo de mezclado

Es el periodo adecuado en el cual se puede alcanzar la homogeneidad de una mezcla. Para determinar el grado de homogeneidad de la mezcla se han establecido ciertos parámetros estadísticos los cuales son la desviación estándar, el coeficiente de variación o desviación estándar relativa.

2.7.1 Índice de Mezcla (tiempo óptimo de mezcla)

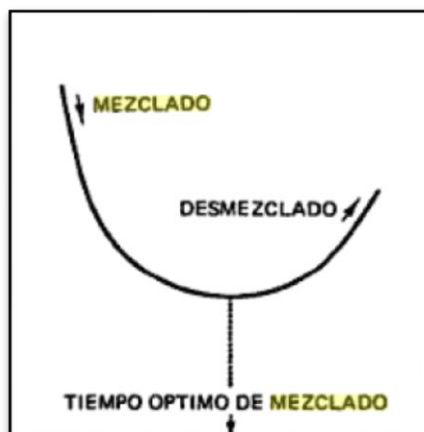
Es el tiempo requerido para alcanzar la homogeneidad de la mezcla, es de gran importancia desde el punto de vista técnico y económico, ya que los equipos de mezclado consumen cierta cantidad de energía, además del desgaste que se genera de las partes de un mezclador. Por ello, es de suma importancia determinar el tiempo óptimo de mezcla, tanto para lograr la homogeneidad de la sustancia como para generar los costos adecuados para el mezclado de la solución sin excederse innecesariamente en ellos. “El tiempo óptimo de mezclado se puede determinar ubicando el punto mínimo de la gráfica (desviación estándar vs, tiempo) encontrándolo en equilibrio entre el mezclado y la segregación”⁷.

⁶ *Mezcladores de alto corte*. <http://chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>.

Consulta: 30 de agosto de 2012.

⁷ *Mezcladores*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>. Consulta: agosto de 2012.

Figura 10. **Tiempo Óptimo de Mezcla**

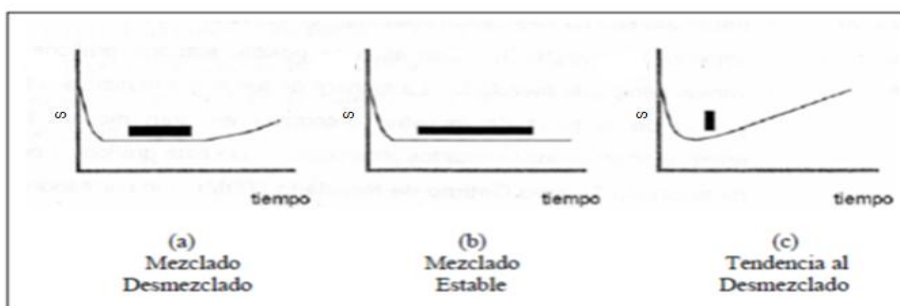


Fuente: *Mezclado de sólidos*. <http://es.scribd.com/doc/43838939/TF1-Mezclado-de-Solidos>.
agosto 2012

2.7.2 Perfiles de Mezclado

Los perfiles de mezclado que pueden presentarse en un proceso se esquematizan en la siguiente figura:

Figura 11. **Perfiles de Mezclado**



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology* p. 2355.

- Mezclado desmezclado: es un típico perfil de mezclado. Consta de una primera etapa de aumento eficiente de mezclado hasta alcanzar una etapa estable de homogeneidad que perdura durante algún tiempo y luego comienza el proceso de desmezcla o separación.
- Mezclado estable: se produce o se considera en aquellas mezclas donde la fase estable de homogeneidad perdura por tiempos más prolongados. Esto se produce cuando la fase de desmezcla no se observa dentro de un periodo o tiempo razonable.
- Tendencia al desmezclado: se produce en aquellas mezclas donde la fase de desmezclado ocurre al poco tiempo de lograr un buen mezclado. Esto lleva a que la obtención de un tiempo definido de mezclado sea de gran importancia y crítico en el proceso.

2.8 Segregación

La segregación también llamado desmezclado, es el proceso que ocurre debido a las diferencias de tamaño, forma o densidad de las partículas. Este proceso puede resultar en el manejo rutinario de un producto mezclado, es un problema común que puede observarse en la naturaleza. Se puede producir durante el transporte, almacenamiento, llenado de recipientes entre otros. Este proceso puede generar múltiples problemas, dentro de los cuales están:

- Distribución incorrecta del tamaño de la partícula
- Fluidez disminuida
- Rendimiento reducido
- Cambios de color, sabor o apariencia

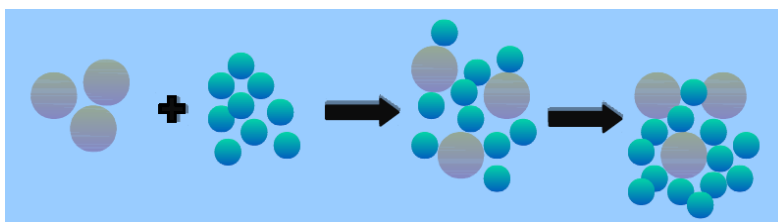
Es fundamental controlar este proceso en la industria farmacéutica, debido a que si la mezcla no alcanza los requerimientos de uniformidad, puede llevar a la eliminación de un lote de medicamentos, lo que generaría grandes pérdidas.

2.8.1 Causas de la segregación

Las propiedades que favorecen la segregación son las siguientes:

- “Distribución de tamaño: el tamaño es una de las principales causas de segregación. Cuanto más anchas sean las distribuciones de tamaño de partículas mayor es la segregación”⁸.

Figura 12. **Segregación por distribución del tamaño de la partícula**



Fuente: *Causas de la segregación*. <http://es.scribd.com/doc/43838939/TF1-Mezclado-de-Solidos>. agosto 2012.

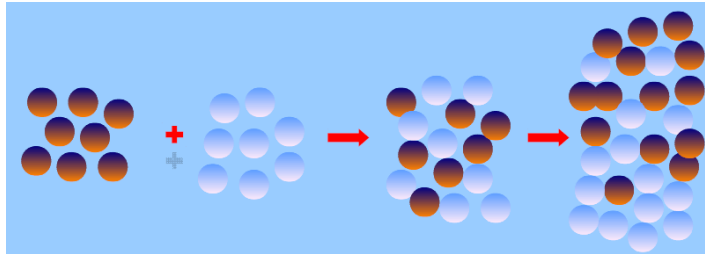
- “Densidad: las partículas muy densas se ubican preferencialmente en el centro de las pilas”⁹.

⁸ *Causas de la segregación*. <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>.

Consulta: agosto de 2012.

⁹ *Ibíd.*

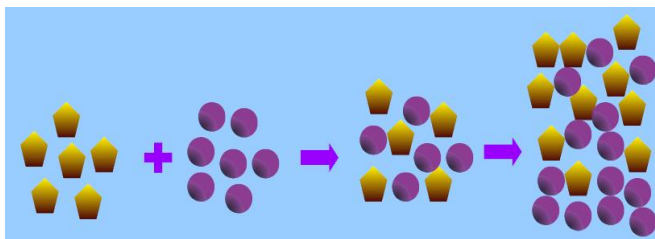
Figura 13. **Segregación por diferencia de densidad de las partículas**



Fuente: *Causas de la segregación*. <http://es.scribd.com/doc/43838939/TF1-Mezclado-de-Solidos>. Consulta: agosto 2012.

- “Forma: las partículas esféricas tienden a comportarse como sólidos gruesos, en cambio las no esféricas tienen un comportamiento similar a los finos”¹⁰.

Figura 14. **Segregación por desigualdad de formas de las partículas**



Fuente: *Causas de la segregación*. <http://es.scribd.com/doc/43838939/TF1-Mezclado-de-Solidos>. Consulta: agosto 2012

¹⁰ *Mezclado de sólidos*. <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>. Consulta: agosto de 2012.

- “Adhesión: Si algunas partículas experimentan adhesión con las paredes de una línea de transporte, puede conducir a problemas de segregación”¹¹.

2.8.2 Mecanismos de la segregación

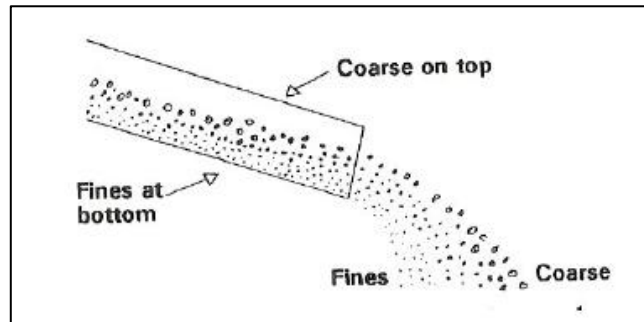
La segregación se puede llevar a cabo mediante diversos mecanismos, los más usuales son:

- “Segregación por trayectoria: las distancias recorridas por las partículas son proporcionales al tamaño de las mismas, cuanto más grandes son las partículas, la descarga se da a una mayor distancia.
- “Percolación de finos: si la mezcla vibra, las partículas más pequeñas pueden percolar entre las grandes. Por esta razón, los finos se encuentran preferencialmente en el fondo y los gruesos en el tope.
- “Ascenso de partículas grandes debido a efectos de vibración: si una mezcla es sometida a vibración, las partículas más grandes se mueven hacia arriba.
- “Segregación por elutriación: cuando una mezcla se fluidiza, las partículas más pequeñas pueden elutriar siempre y cuando la velocidad del gas que circula exceda la velocidad terminal de las mismas”¹²

¹¹ *Mezclado de sólidos*. <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html> #top.
Consulta: agosto de 2012.

¹² *Ibíd.*

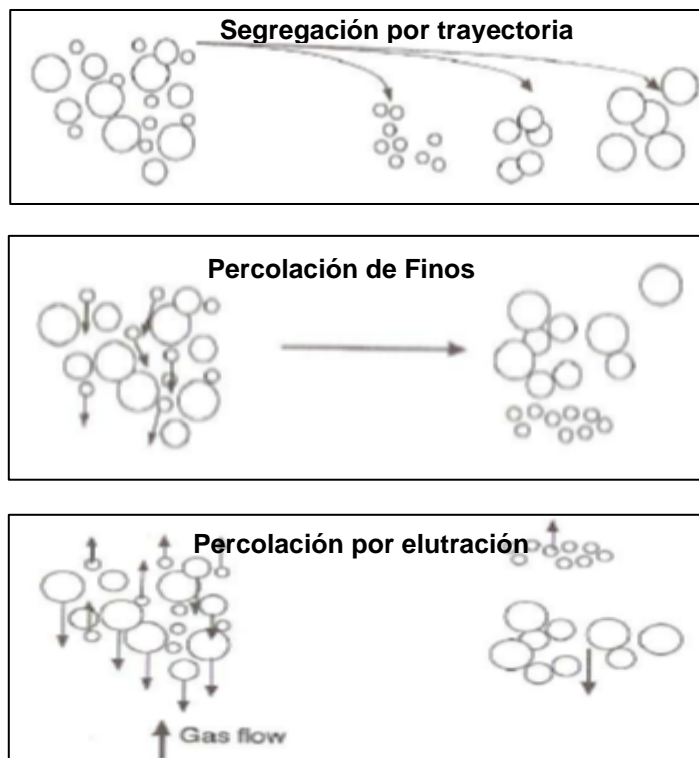
Figura 15. **Segregación de partículas**



Fuente: *Segregación de partículas*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: 20 Agosto 2012.

Figura 16. **Mecanismos de segregación**



Fuente: *Segregación de partículas*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: agosto 2012.

2.8.3 Reducción de segregación

“La segregación de partículas no puede ser eliminada por completo, sin embargo puede ser reducida. Los cambios en el sistema que pueden minimizar la segregación son:

- Modificación de los sólidos particulares: una de las razones principales de segregación es la diferencia de tamaño. Por lo tanto, es posible moler las más grandes o aglomerar las más pequeñas. Otra posibilidad es tamizar, y trabajar con partículas en corte estrecho.
- Modificación del equipamiento: por ejemplo cuando una mezcla se transporta por un ducto, los gruesos (que fluyen en la parte superior de la tubería) son descargados a mayor distancia que los finos. Se puede colocar en el punto de descarga un plano que reduzca la segregación al obligar a los gruesos a integrarse a la corriente de finos.
- Modificación del proceso: una posibilidad es agregar algún ligante a la mezcla para adherir las partículas finas a las gruesas, sin embargo limitaciones del proceso como un valor máximo de humedad, pueden hacer inviable este cambio operativo”¹³.

2.8.4 Intensidad de la segregación

Uno de los parámetros de mezclado más importantes es la intensidad de la segregación, el cual es muy parecido a una variación normalizada de mediciones de concentración. Se tiene la idea que la intensidad de segregación

¹³ *Mezclado de sólidos*. <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html> #top.
Consulta: agosto de 2012.

se puede aproximar a la distribución gaussiana, lo cual genera dos cuestiones: la primera se trata de que no está claro que sólidos granulares tienden hacia un estado gaussiano y la segunda es que muchas veces el resultado esperado no se trata de una distribución gaussiana.

De hecho, en un proceso farmacéutico, si la mezcla siguiera un comportamiento gaussiano en lugar de una mezcla uniforme se obtendrían datos fuera del rango determinado. Ahora bien, la intensidad de segregación de la mezcla se puede definir como:

$$I = \frac{\sigma^2 - \sigma_r^2}{\sigma_o^2 - \sigma_r^2}$$

(Ecuación 1, Ref. 6]

Donde:

σ^2 : Varianza de los datos de muestra

σ_r^2 : varianza de la misma cantidad de datos de concentración elegidas al azar

σ_o^2 : Varianza inicial de un dato típicamente segregado completamente.

La intensidad de segregación es de gran utilidad ya que se encuentra normalizada, por lo cual si $I = 1$ ó 0 corresponde a una segregación completa y un estado de mezcla al azar.

Existen otras medida de mezclado de gran importancia en la industria farmacéutica, las cuales son:

Desviación relativa estándar (RSD) definido como:

$$RSD = \frac{\sigma}{C_a}$$

[Ecuación 2, Ref. 6]

Donde:

σ : Desviación estándar.

C_a : Concentración media de todos los valores tomados.

El grado de mezclado está definido de acuerdo a la siguiente relación:

$$I = I_0 e^{-kt}$$

[Ecuación 3, Ref. 6]

Donde:

I_0 : Intensidad inicial

t: Tiempo

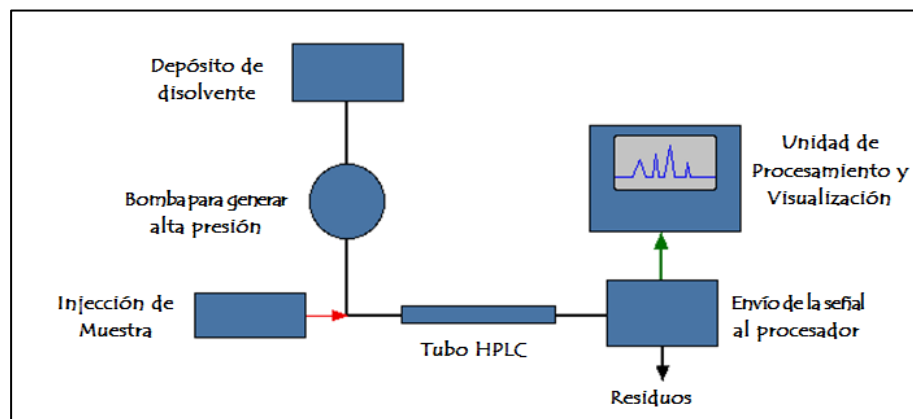
2.9 Cromatografía

Es un método que permite separar físicamente los distintos componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil por la adsorción selectiva de los constituyentes de una mezcla. Es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectiva, cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos componentes.

Actualmente, el método más utilizado de cromatografía es el método de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), en la cual la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. Es una forma mejorada de la cromatografía de columna, en la cual, en lugar de un disolvente que se deja caer a través de gotas en una columna por gravedad, este es forzado a través de altas presiones que pueden ser de hasta 400 atmósferas, lo que le permite ser más rápido. Además, el área de interacción entre la fase estacionaria y las moléculas que fluyen en ella es mayor debido a

que permite utilizar diámetros de partículas más pequeños, generando de esta forma una mejor forma de separación de los componentes de la muestra.

Figura 17. **Diagrama del proceso de cromatografía líquida de alta resolución**



Fuente: *Cromatografía*. <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>.

Consulta: agosto 2012

Dependiendo del tipo de fase fija y del tipo de fenómeno físico que provoca la separación, la cromatografía líquida de alta resolución puede ser:

- Cromatografía de adsorción: la fase fija es un sólido, y se utiliza casi exclusivamente sílice (sílica) y en mucha menor medida alúmina.
- Cromatografía Iónica: se utilizan columnas rellenas con resinas de intercambio iónico para separar y determinar iones.
- Cromatografía de exclusión por tamaño: la fase fija está formada por partículas poliméricas o de sílice que contienen una red uniforme de

poros y llevan a cabo un fraccionamiento relacionado con el tamaño molecular. Las moléculas de tamaño mayor son excluidas y eluyen primero, mientras que las más pequeñas, que penetran en los poros, son retenidas más tiempo.

Una parte fundamental de los cromatógrafo de HPLC es la bomba. Las bombas para HPLC deben cumplir ciertos requisitos fundamentales:

- Deben producir presiones estables hasta 6 000 psi.
- Deben mantener el flujo libre de pulsaciones
- Deben generar intervalos de caudales de flujo (0,1 a 10 ml/min)
- Deben permitir un control y reproducibilidad del flujo de solvente
- Sus componentes deben ser resistentes a la corrosión

Las bombas que se usan en HPLC se pueden clasificar según su funcionamiento y diseño en: mecánicas (recíprocantes y de desplazamiento continuo) y neumáticas.

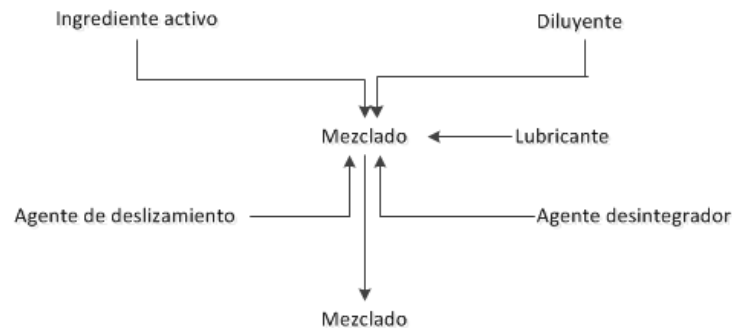
- Cromatografía de reparto: en casi todos los casos, como fase estacionaria se utilizan compuestos unidos químicamente a un soporte sólido de sílica. La cromatografía de reparto se subdivide en:
 - Cromatografía en fase normal: La fase fija es polar (por ejemplo agua o trietilenglicol) y los compuestos menos polares eluyen primero.
 - Cromatografía en fase reversa: el compuesto unido químicamente es un hidrocarburo alifático y se emplean fases móviles polares. En este caso, las sustancias más polares eluyen primero.

2.10 Manufactura de comprimidos por compresión directa

Los métodos de producción de granulación húmeda y seca son procedimientos de varias etapas complejas, necesarias para convertir los componentes de una formulación en un estado que pueda ser fácilmente comprimible. Sin embargo, cuando un componente ya posee el grado de fluidez y compresibilidad necesaria, dichos procedimientos serían innecesarios. Lo cual es la base del método de compresión directa de fabricación de comprimidos.

El componente clave en este método es el diluyente. Dicho diluyente no solo debe poseer todas esas propiedades que son necesarias para que la formulación de comprimidos sea satisfactoria, sino también retener esas propiedades cuando se mezcla con los otros constituyentes de la formulación, tales como el ingrediente activo. Algunos de los diluyentes más usados son la lactosa secada por pulverización y la celulosa microcristalina. Todos los ingredientes se mezclan juntos para posteriormente ser comprimidos. El proceso no implica el uso de un líquido, y por lo tanto se evita una etapa de secado con sus costos de energía respectivos.

Figura 18. **Proceso de producción de compresión directa**



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology* p. 3663.

En vista de la simplicidad de este método de fabricación de comprimidos y el número de diluyentes adecuados que están disponibles comercialmente, es quizás sorprendente que las técnicas de fabricación de comprimidos que implican la granulación son todavía tan ampliamente utilizadas. La compresión directa únicamente puede ser utilizada cuando la formulación requiere de un diluyente, además de que el ingrediente activo debe ser relativamente potente. La compresión directa puede ofrecer un ahorro importante de energía, el equipo y los costos de manejo de materiales. Contra esto hay que establecer altos costos de los ingredientes, ya que los diluyentes de compresión directa son más caros que otros diluyentes.

Sin embargo, existen otros factores que deben ser considerados. Por ejemplo, en la granulación húmeda, las propiedades del fármaco individual y partículas diluyentes son, al menos en cierta medida, ocultas por el aglutinante, mientras que en la compresión directa, las partículas originales todavía están presentes.

Además, en una formulación de compresión directa, los componentes se comportan como partículas individuales, por lo tanto, existe el peligro de que éstos se puedan separar después de la mezcla y antes de la compresión. Mientras que en una granulación húmeda, las partículas están unidas entre sí, disminuyendo la probabilidad de provocar la segregación. Otro factor importante es la reducción en la formación de polvo provocada por la granulación, lo cual no ocurre en la compresión directa.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Variables

Continuación se muestran las variables consideradas para la realización de la presente investigación

Tabla VI. **Variables de factores determinantes en el proceso de mezclado de sólidos**

Variable	Parámetro que determinan
Tamaño de Partícula	Las partículas deben poseer un grado de movilidad similar para evitar segregación. Condicionan la relación entre las fuerzas de cohesión
Densidad de los componentes	La diferencia de densidades dentro de los componentes disminuye la estabilidad de la mezcla y puede llegar a generar la segregación.
Proporción de los componentes en la muestra	La homogeneidad de la mezcla es más difícil de lograr mientras más distintas sean las proporciones de los componentes en la mezcla.
Tamaño de la muestra	Dependerá del grado de dosificación del fármaco, requerimientos de calidad del mezclado y proporción del ingrediente activo de la mezcla.
Tiempo	La homogeneidad de la mezcla dependerá del tiempo de mezclado del fármaco.

Fuente: elaboración propia.

3.2 Delimitación de campo de estudio

El proyecto se llevó a cabo en una industria farmacéutica, directamente en el área de producción y control de calidad de sólidos.

Se determinó el tiempo óptimo de mezcla de tres fármacos sólidos efervescentes, un unicomponente y dos multicomponentes. De los multicomponentes, un fármaco de dos activos y el otro de cinco activos. Los tres fármacos en estudio poseen ácido acetil salicílico como activo común, el cual es el activo base para el estudio de los mismos.

3.3 Recursos humanos disponibles

- Área de supervisión
 - Supervisor de formulación
 - Supervisor de manufactura
 - Supervisor de control de calidad
- Área de formulación
 - Formulador
 - Operador de montacargas
 - Técnico de control en proceso
- Área de control de calidad
 - Encargado de IPC

- Área de laboratorio
 - Técnico de laboratorio
 - Analista de laboratorio
 - Investigador (epesista)

3.4 Recursos materiales disponibles (equipo, cristalería y reactivos)

Para llevar a cabo este trabajo de graduación fue necesario el uso de equipo, cristalería y reactivos que se presentan en la tabla VII.

Tabla VII. **Equipo y cristalería disponible**

Equipo	Cristalería
<ul style="list-style-type: none"> • Contenedor de doble cono con una capacidad de 1 600 L. • Cromatógrafo líquido con velocidad de flujo constante, longitud de onda variable, unidad de calentamiento de columna, integrador y registrador. • Columna de acero inoxidable; longitud 250 mm; diámetro interno: 4 mm. • Baño ultrasónico. • Equipo de filtración al vacío. • Equipo de filtración al vacío para fase móvil. • Balanza analítica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Balones volumétricos. • Beackers. • Pipetas serológicas y volumétricas. • Frascos de vidrio de 1 L. • Filtros de microfibras de vidrio GF/A de 2,5 cm de diámetro. • Filtros de membrana de nitrato de celulosa para filtrar la fase móvil. • Filtro de fibra de vidrio Whatman GF/A, 2,5 cm de diámetro. • Probetas. • Embudo de vidrio. • Jeringa con adaptación para filtrado.

Fuente: elaboración propia.

Tabla VIII. **Reactivos disponibles**

Reactivos
<ul style="list-style-type: none"> • Metanol – grado HPLC y grado reactivo • Ácido orto fosfórico 85 % - grado reactivo • Fosfato monobásico de potasio • Estándar de ácido acetil salicílico • Estándar de cafeína • Estándar de ácido salicílico • Agua – grado HPLC • Agua purificada – grado USP • Isopropanol – grado HPLC • Butanol – grado HPLC • Maleato de Clorfeniramina – estándar secundario • Bitartrato de Fenilefrina – estándar secundario • Dextrometorfán – estándar secundario • Ácido 1-heptasulfónico sal de sodio anhidra – grado HPLC

Fuente: elaboración propia.

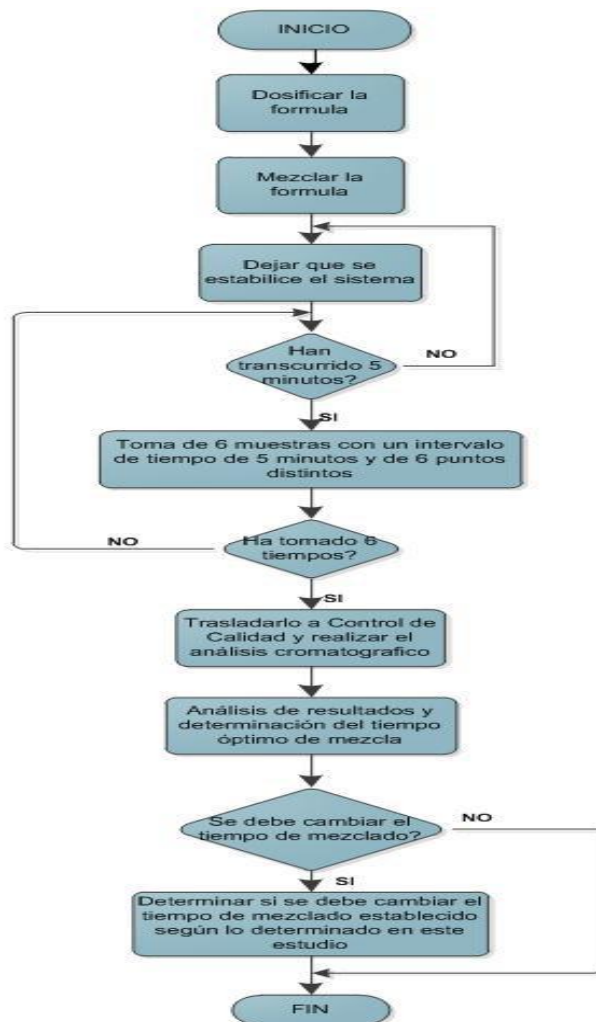
3.5 **Técnica cuantitativa**

La determinación del tiempo óptimo de mezcla es una técnica cuantitativa, la cual se llevó a cabo mediante el análisis de datos de un análisis cromatografico de los fármacos y posterior análisis químico matemático del mismo.

3.6 Recolección y ordenamiento de la información

En la figura 19 se presenta el diagrama del proceso de producción de compresión directa.

Figura 19. Diagrama de bloques del proceso de determinación del índice de mezcla, proceso de producción de compresión directa



Fuente: elaboración propia, con programa Microsoft Visio

3.7 Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

Para la realización del estudio del tiempo óptimo de mezcla se tomaron muestras de tres distintos lotes por fármaco, los cuales se programaron consecutivamente, y en cada uno de ellos se estableció un tiempo de mezcla dividido en intervalos de tiempo iguales, en los cuales se procedió a realizar las tomas de muestras de cinco puntos distintos del contenedor. Estas fueron analizadas posteriormente mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para luego calcular, mediante herramientas estadísticas, la desviación estándar de cada muestra, dependiendo del tiempo de mezcla de la misma.

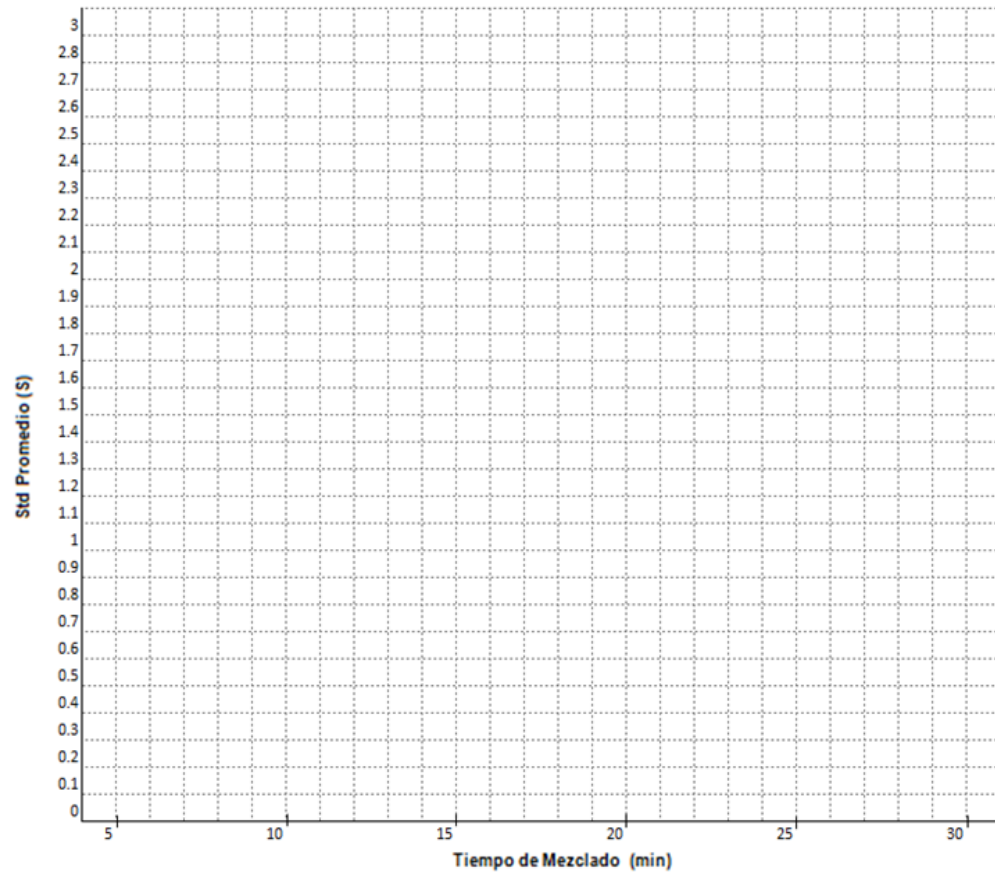
Se realizó una gráfica de desviación estándar con base en el tiempo de mezcla, por medio de la cual se determinó un modelo matemático del que se dedujo el tiempo óptimo de mezcla.

Tabla IX. **Formato de la cantidad de componente presente en la muestra según el tiempo de mezclado**

Lote	Muestra / tiempo	5 minutos	10 minutos	15 minutos	20 minutos	25 minutos	30 minutos
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	Desv. Std (S)						
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	Desv. Std (S)						
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	Desv. Std (S)						
Promedio Desv. Std (S)							

Fuente: elaboración propia

Figura 20. **Formato de la desviación estándar promedio (S) versus tiempo de mezclado (minutos)**



Fuente: elaboración propia

3.8 Análisis estadístico

Se llevó a cabo con la siguiente metodología:

- Selección de la muestra
 - Determinación y obtención de los datos de la muestra
 - Tabulación de datos
 - Análisis de los datos a partir de medidas de centralización (media aritmética y desviación estándar).
- Media aritmética

$$x = \frac{\sum_{i=1}^n a_i}{n}$$

$$x = \frac{a_1 + \dots + a_n}{n}$$

(Ecuación 4, Ref. 4)

Donde:

x: media aritmética

n: número de muestras

a_i: valor de datos de la muestra

- Desviación estándar

$$\overline{s^2} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x)^2}{n - 1}$$

(Ecuación 4, Ref. 4)

Donde:

s^2 : desviación estándar.

\bar{x} : media aritmética.

x_i : valor de datos de cada muestra.

n : número de muestras.

3.9 Plan de análisis de resultados

Para hacer posible este trabajo de graduación fue necesario llevar un plan de análisis en el cual se utilizaron varios métodos y programas.

3.9.1 Métodos y modelos de los datos según tipo de variables

- Modelo matemático polinómico
- Regresión polinómica
- Método de derivación

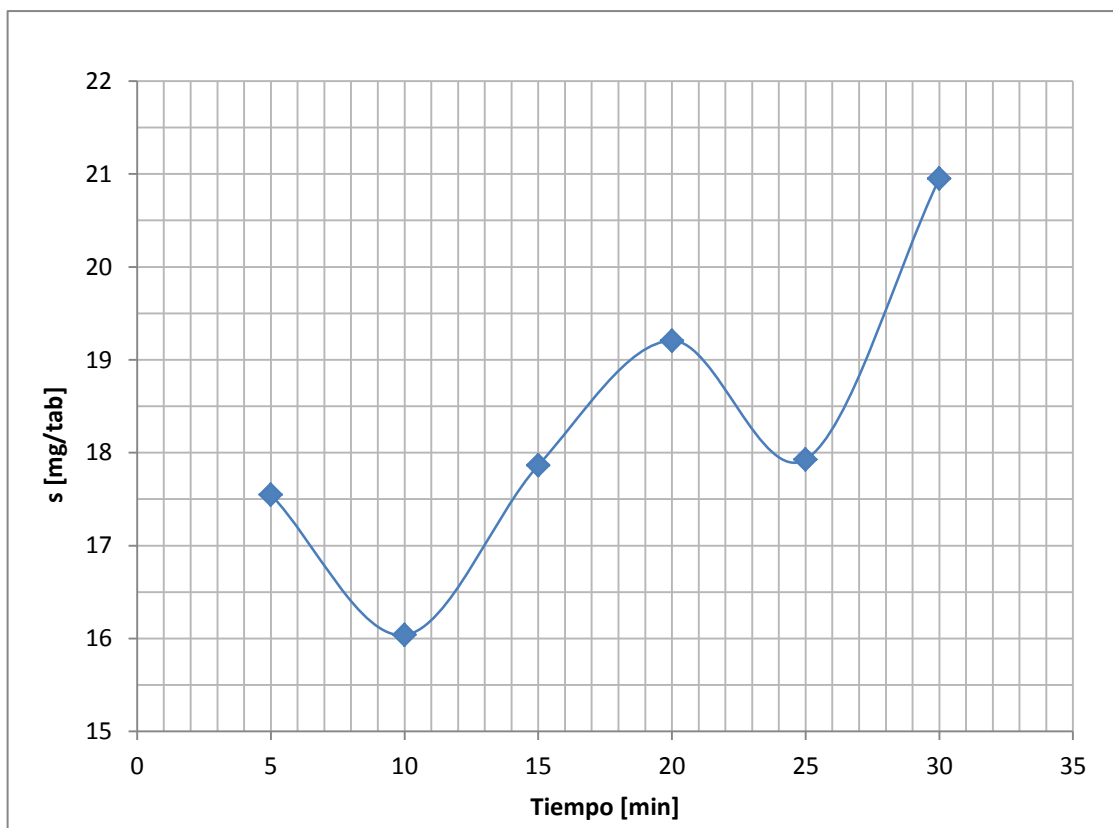
3.9.2 Programas a utilizar para análisis de datos

- Microsoft Excel, Office 2010
- Microsoft Word, Office 2010
- Microsoft Visio, Office 2010
- Matlab 7.11
- Mathematica 8.0.4.0

4. RESULTADOS

La información recolectada y procesada con base en el diseño de investigación planteado,, fue presentada gráficamente y complementada con las expresiones matemáticas que describen el patrón de su comportamiento.

Figura 21. **Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco 1 (1 ingrediente activo)**



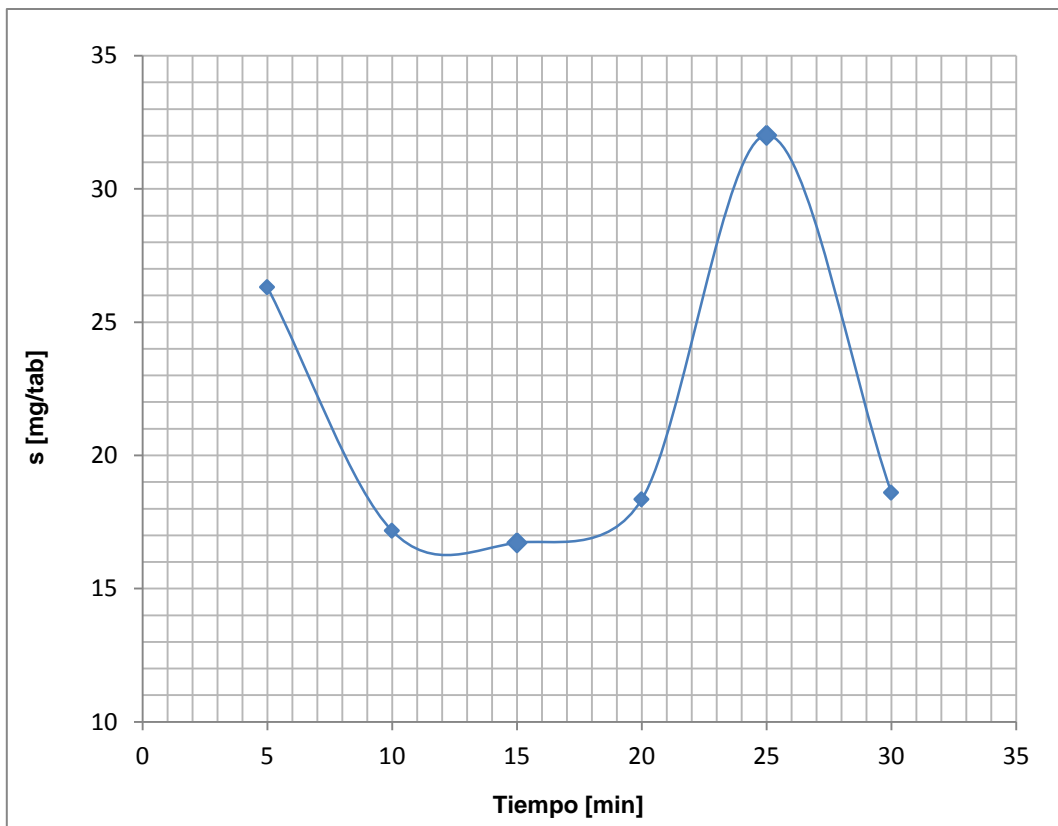
Fuente: elaboración propia.

Tabla X. **Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco 1 (1 ingrediente activo) en función del tiempo de mezclado**

Ecuación	R ²
$s = 0,0073t^2 - 0,1191t + 17,564$	0,6856

Fuente: elaboración propia.

Figura 22. **Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco 2 (2 ingredientes activos)**



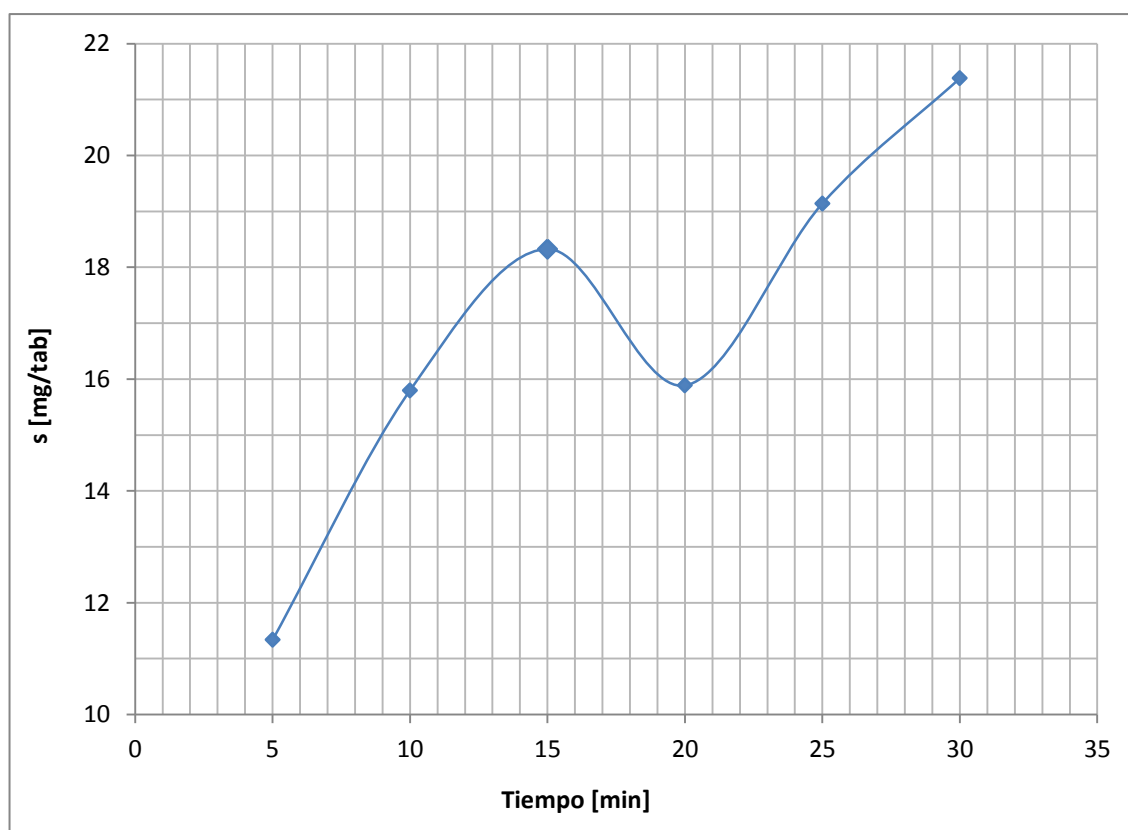
Fuente: elaboración propia.

Tabla XI. **Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco 2 (2 ingredientes activos) en función del tiempo de mezclado**

Ecuación	R ²
$s = 0,0011t^4 + 0,0648t^3 - 1,202t^2 + 7,2077 + 12,645$	0,9116

Fuente: elaboración propia.

Figura 23. **Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco 3 (5 ingredientes activos)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XII. **Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco 3 (5 ingrediente activo) en función del tiempo de mezclado**

Ecuación	R ²
$s = -8E-05t^5 + 0,0071t^4 - 0,2257t^3 + 3,2109t^2 - 19,529t + 52,723$	1

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIII. **Tiempo óptimo de mezclado de cada uno de los fármacos analizados**

Núm de ingredientes activos	Núm. de fármaco	Tiempo óptimo de mezclado (min)
1	1	10
2	2	15
5	3	20

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIV. **Evaluación del tiempo establecido de mezclado con base en el estudio realizado**

Núm. de fármaco	Tiempo actual (min)	Tiempo óptimo (min)	¿Se debe cambiar el tiempo actual de mezclado? Sí / no
1	20	10	Sí
2	20	15	Sí
3	20	20	No

Fuente: elaboración propia.

Tabla XV. Razones de cambio del tiempo actual de mezclado con base en el estudio realizado

Núm. de fármaco	¿Se debe cambiar el tiempo actual de mezclado? Sí / no	Razones o causas del cambio de tiempo
1	Sí	Debido a que el tiempo actual sobrepasa el tiempo óptimo de mezclado, se requiere realizare un cambio del mismo, con el fin de generar una disminución de costos, aumentar la eficiencia del proceso y obtener una distribución homogénea del principio activo y excipientes de cada uno de los fármacos.
2	Sí	
3	No	El tiempo actual de mezclado es el tiempo óptimo para dicho fármaco

Fuente: elaboración propia.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo de graduación consistió en la determinación del tiempo óptimo de mezclado de tres distintos fármacos sólidos granulares en una industria farmacéutica.

Dicho estudio se llevó a cabo mediante el análisis cromatografico de cada uno de los mismos. Para ello se analizaron 3 lotes por fármaco, para los cuales se estableció un tiempo de mezclado de 30 minutos por lote, divididos en intervalos de 5 minutos cada uno, en los cuales se tomaron 5 muestras de distintos puntos del contenedor (extremos y centro), haciendo un total de 6 tiempos y treinta muestras por lote. Es decir, un total de 90 muestras por fármaco.

Cada una de las muestras tomadas durante el tiempo de mezclado de cada fármaco se analizó en el laboratorio con un cromatógrafo líquido de alta resolución, determinándose la cantidad de principio activo y excipientes presentes en la muestra.

Con base en las figuras 20 y 22, las cuales muestran la desviación estándar en función del tiempo de mezclado, se determinó que el fármaco unicomponente (fármaco 1) posee un perfil de mezclado con tendencia al desmezclado, al igual que el fármaco multicomponente (fármaco 3), por lo cual la determinación del tiempo óptimo de mezclado en dichos casos es crucial, debido a que el proceso de desmezclado ocurre al poco tiempo de obtener una mezcla homogénea.

A partir de los modelos matemáticos polinómicos de segundo y cuarto grado establecidos en las tablas VII y IX respectivamente, se determinaron los tiempos óptimos de mezclado, a partir de la derivación de los mismos, obteniendo un tiempo de 10 minutos para el fármaco 1 y un tiempo de 15 minutos para el 3.

A partir de la figura 21 se determinó que el perfil de mezclado del fármaco 2 (bicomponente) es un mezclado-desmezclado, es decir que tras de una etapa de mezclado en aumento eficiente, se alcanza un grado de mezclado homogéneo que perdura durante un cierto tiempo, para luego comenzar una etapa de segregación.

A través del modelo matemático polinómico de grado cinco, planteado en la tabla VIII, se determinó que el tiempo óptimo de mezclado para el fármaco 2 es de 20 minutos.

Para el objetivo 2, según la tabla XI se determinó que el fármaco 1 requiere una reducción en el tiempo actual de mezclado de 20 minutos a 10 minutos, el tiempo del fármaco 2 se debe reajustar a 15 minutos. Mientras que el tiempo del fármaco 3 se determinó que es el óptimo, por lo tanto, no necesita ser modificado.

Dichas modificaciones son necesarias, ya que como se observó en las figuras 20, 21 y 22, después del tiempo establecido como óptimo de mezclado de cada uno de los fármacos, se inicia una etapa de segregación de los mismos, según lo estipulado en la teoría.

Los tiempos de mezclado de los fármacos 1 y 2 se deben reajustar, ya que el tiempo actual de los mismos sobrepasa el tiempo requerido y necesario para

obtener una mezcla homogénea del principio activo y sus excipientes. Esto provoca una etapa de segregación de cada uno de los fármacos, lo cual no permite obtener una distribución homogénea del principio activo y sus excipientes.

Por lo tanto, con el fin de obtener una composición homogénea del principio activo en cada tableta de fármaco sólido granular, además de una reducción de costos de producción, energía y de personal, sin afectar la calidad de los fármacos y seguir cumpliendo con las buenas prácticas de manufactura, así como con los lineamientos de la empresa, se debe realizar el reajuste de tiempos de mezclado.

Otros beneficios que se obtendrán al momento del reajuste del tiempo de mezclado son:

- Eficiencia del proceso, ya que al reducir el tiempo del proceso de mezclado se disminuirá el tiempo del proceso de producción y se asegurará que la dosificación de cada una de las tabletas sea la correcta.
- Disminución de los gastos de mantenimiento del equipo, ya que se generará un desgaste menor del equipo, lo cual también impacta en los costos de producción.

CONCLUSIONES

1. Con la cromatografía líquida de alta resolución se logra determinar el índice de mezcla, a través de la determinación de la concentración de ácido acetil salicílico, obteniendo una mezcla homogénea del ingrediente activo y sus excipientes.
2. Para la obtención de una mezcla homogénea del ingrediente activo y sus excipientes, el índice de mezcla para el fármaco unicomponente debe ser de 10 minutos, mientras que para el fármaco multicomponente 2 debe ser de 15 minutos y en caso del fármaco 3, multicomponente de 5 ingredientes activos, debe ser de 20 minutos.
3. De acuerdo al análisis del índice de mezcla, se determinó que el tiempo actual del fármaco 3, no requiere cambio debido a que el tiempo es el óptimo. Caso contrario al de los fármacos 1 y 2, en los cuales el tiempo actual no es el óptimo, por lo que requieren de un cambio.

RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio a escala piloto para evaluar el índice de mezcla establecido en el producto terminado de los tres fármacos sólidos granulares, midiendo, para ello, la concentración del ingrediente activo, pH, uniformidad de masa y peso; con el fin de asegurar las especificaciones del producto así como su calidad.
2. Realizar un estudio de estabilidad acelerada de cada uno de los fármacos para evaluar el efecto del cambio de tiempo de mezclado.
3. Establecer un plan a median o plazo para realizar el procedimiento de determinación del índice de mezcla de cada uno de los fármacos de la empresa, para aumentar la eficiencia del proceso y cumplir con las buenas prácticas de manufactura así como con los lineamientos propios de la empresa.

BIBLIOGRAFÍA

1. AINLEY, Wade; WELLER, Paul. *Handbook of pharmaceutical Excipient*. 2a ed. Washington, USA: American Pharmaceutical Association, 438 p.
2. CLARK, Jim. *Cromatografía líquida de alta resolución-HPLC*. [en línea]. <<http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>>. [Consulta: 30 de agosto de 2012].
3. CONICET. *Mezclado y Segregación*. [en línea]. <<http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>>. [Consulta: 20 de agosto de 2012].
4. FLORES, Carlos. *Buenas prácticas de manufactura (BPM)*. Facultad de Ingeniería. Universidad Rafael Landívar. 2010. 141p.
5. NEWBOLD, Paul; CARLSON, William; THORNE, Beety. *Estadística para administración y economía*. 8a ed. España: Pearson Educación, 2013. 56 p.
6. PEREZ, Uriel. *Tecnología Farmacéutica 1*. [en línea]. <<http://tecnologia-farmaceutica.blogspot.com/2013/01/tecnologia-farmaceutica-i-bienvenida.html>>. [Consulta: 23 de agosto de 2012].
7. SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. 3a ed. North Carolina, USA: Informa Healthcare, 5021 p.

8. SARFARAZ, K. Niazi. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations, uncompressed solid products*. Washington D. C., USA: CRC PRESS, 2004. 55 p.
9. UNAM. *Tecnología farmacéutica 1*. [en línea]. <<http://es.scribd.com/doc/43838939/TF1-Mezclado-de-Solidos>>. [Consulta: 22 de agosto de 2012].
10. Universidad de Sevilla. *Mezclado de sólidos*. [en línea]. <http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/mezclado_solidos.pdf>. [Consulta: 20 de agosto de 2012].
11. VASQUEZ ANTILLON, José Oscar. *Estudio de comparación entre el mezclado físico de sólidos granulares y la simulación del proceso en una computadora personal*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, 1990. 120 p.

APÉNDICES

Apéndice 1. MUESTRA DE CÁLCULO

- Concentración del estándar

$$\text{std}_{(\text{mg/mL})} = \frac{W_{(\text{mg})\text{STD}}}{V_{(\text{mL})\text{STD}}} * \frac{\text{Dil}_{\text{mL STD}}}{\text{Vol (Dil)}_{\text{mL STD}}} * \frac{P \%}{100\%}$$

[Ecuación 6]

Donde:

$\text{std}_{(\text{mg/mL})}$: concentración del estándar (miligramos/mililitros).

$W_{\text{mg STD}}$: peso del estándar en miligramos.

$P (\%)$: pureza del estándar en porcentaje.

$\text{Vol}_{\text{mL STD}}$: volumen del estándar en mililitros.

$\text{Dil}_{\text{mL STD}}$: dilución del estándar en mililitros.

$\text{Vol (Dil)}_{\text{mL STD}}$: volumen de dilución del estándar en mililitros.

Ejemplo:

Determinación de la concentración del estándar 1

$$\text{std}_{(\text{mg/mL})} = \frac{162,27_{(\text{mg})}}{100_{(\text{mL})}} * \frac{5_{\text{mL}}}{25_{\text{mL}}} * \frac{99,9 \%}{100\%}$$

$$\text{std}_{(\text{mg/mL})} = 0,3242 \text{ mg/mL}$$

De igual forma se calcularon las concentraciones de los estándares de las tablas XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XIV, XXV y XXVI.

- Factor de respuesta

$$RF = \frac{\text{std}_{(\text{mg/mL})\text{STD}}}{A_{\text{STD}}}$$

[Ecuación 7]

Donde:

$\text{std}_{(\text{mg/mL})}$: concentración del estándar (miligramos/mililitros).

A_{STD} : área del pico del estándar.

RF: factor de respuesta de cada estándar.

Ejemplo:

$$RF = \frac{0,3242_{(\text{mg/mL})}}{1\,028\,312}$$

$$RF = 3,153 * 10^{-07}$$

De igual forma se calcularon los factores de respuesta de los estándares de las tablas XXXVII, XXXVIII y XXXIX.

- Factor de respuesta promedio

$$RF_1 = \frac{\sum_{STD_1-STD_6}^n RF}{n}$$

[Ecuación 8]

$$RF_2 = \frac{RF_1 + RF_{STD7}}{n}$$

[Ecuación 9]

Donde:

RF_1 : factor de respuesta promedio del estándar 1 al estándar 6.

n: número de datos de la sumatoria (Núm. de estándares).

RF: factor de respuesta de cada estándar.

$\sum_{STD_1-STD_6}^n RF$: sumatoria de factores de respuesta de los estándares.

RF_2 : factor de respuesta promedio.

RF_{STD7} : factor de respuesta del estándar 6.

Ejemplo:

$$RF_1 = \frac{3,153 * 10^{-07} + 3,139 * 10^{-07} + 3,135 * 10^{-07} + 3,132 * 10^{-07} + 3,119 * 10^{-07} + 3,148 * 10^{-07}}{6}$$

$$RF_1 = 3,138 * 10^{-07}$$

$$RF_2 = \frac{3,138 * 10^{-07} + 3,260 * 10^{-07}}{2}$$

$$RF_2 = 3,199 * 10^{-07}$$

De igual forma se calcularon los factores de respuesta de los estándares de las tablas XXXVII, XXXVIII y XXXIX.

a. Concentración de la muestra

$$M_{TA(\frac{Tab}{mL})} = \frac{No \cdot Tab}{Vol_{mL \ Mta}} * \frac{Dil_{mL \ Mta}}{Vol (Dil)_{mL \ Mta}}$$

[Ecuación 10]

Donde:

$M_{TA(\frac{Tab}{mL})}$: Concentración de la muestra (Tab/mL).

$Vol_{mL \ Mta}$: volumen de la muestra en mililitros.

$No \cdot Tab$: número de tabletas presentes en la muestra.

$Vol (Dil)_{mL \ Mta}$: volumen de dilución de la muestra en mililitros.

$Dil_{mL \ Mta}$: dilución de la muestra en mililitros.

Ejemplo:

$$M_{TA(\frac{Tab}{mL})} = \frac{5}{1\ 000_{mL}} * \frac{5_{mL}}{25_{(mL)}}$$

$$M_{TA(\frac{Tab}{mL})} = 0,001$$

De igual forma se calcularon las concentraciones de las muestras de la tabla XXXVI.

b. Concentración de ingrediente presente por tableta

$$C_{Mta(\frac{mg}{Tab})} = A_{Mta} * \frac{RF_2}{M_{TA}}$$

[Ecuación 11]

Donde:

A_{Mta} : área del pico del ingrediente.

$M_{TA(\frac{Tab}{mL})}$: concentración de la muestra.

$C_{Mta(\frac{mg}{Tab})}$: cantidad de ingrediente presente por tableta.

RF_2 : factor de respuesta promedio.

Ejemplo:

$$C_{Mta(\frac{mg}{Tab})} = 1\,011\,530 * \frac{3,199 * 10^{-07}}{0,001}$$

$$C_{Mta(\frac{mg}{Tab})} = 323 \text{ mg/Tab}$$

De igual forma se calcularon las concentraciones de ingrediente presente por tableta de las tablas XL, XLI, XLII, XLIII, XLIV y XLV.

Tabla I. **Constantes en la preparación y análisis de muestras según el fármaco analizado**

Núm. de Fármaco	Vol STD (mL)	Dil STD (mL)	Vol (Dil) STD (mL)	Tab	Vol Mta (mL)	Dil Mta (mL)	Vol (Dil) Mta (mL)
1	100	5	25	5	1 000	5	25
2	200	5	25	5	1 000	15	100
3	200	10	200	5	1 000	-	-

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2. **DATOS CALCULADOS**

Tabla II. **Concentración de los estándares del fármaco 1 en cada una de las corridas (análisis) realizadas**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de ASA	Peso STD. ASA (mg)	std ASA (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 15 minutos	1	1 028 312	162,27	0,3242
			2	1 032 846		
			3	1 034 344		
			4	1 035 130		
			5	1 039 649		
			6	1 029 783		

Continuación de la tabla II.

			7	994 074	162,20	0,3241
			8	1 010 154		
			9	1 008 990		
	2	20 minutos a 30 minutos	1	1 005 372	161,71	0,3231
			2	1 006 743		
			3	1 004 118		
			4	1 002 661		
			5	1 005 482		
			6	1 012 613		

Continuación de la tabla II.

			7	1 032 259	161,73	0,3231
			8	1 053 134		
			9	1 043 965		

Continuación de la tabla II.

LOTE 2	1	5 minutos a 10 minutos	1	994 261	162,09	0,3239
			2	994 195		
			3	996 801		
			4	997 226		
			5	997 274		
			6	997 793		
			7	1 008 246	162,15	0,3240
			8	1 014 154		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	1 006 014	162,14	0,3240
			2	1 000 639		
			3	1 004 135		
			4	1 002 970		
			5	1 006 751		
			6	1 005 899		
			7	1 001 604	162,18	0,3240
			8	1 004 689		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	1 010 894	162,06	0,3238
			2	1 008 611		
			3	1 012 721		
			4	1 006 212		
			5	1 005 997		
			6	1 004 675		

Continuación de la tabla II.

LOTE 3			7	1 017 634	162,12	0,3239
			8	1 029 792		
	1	5 minutos a 10 minutos	1	1 014 147	162,15	0,3240
			2	1 016 282		
			3	1 018 223		
			4	1 018 864		
			5	1 022 490		
			6	1 021 699		
			7	1 010 830	162,09	0,3239
			8	1 011 001		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	1 014 147	162,09	0,3239
			2	1 016 282		
			3	1 018 223		
			4	1 018 864		
			5	1 022 490		
			6	1 021 699		
			7	1 010 830	162,15	0,3240
			8	1 011 001		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	1 014 147	162,30	0,3243
			2	1016282		
			3	1018223		
			4	1018864		
			5	1022490		
			6	1021699		
			7	1010830	162,42	0,3245
			8	1011001		

Fuente: elaboración propia.

Tabla III. **Concentración de los estándares del fármaco 1 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de B	Peso STD. B (mg)	std B (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 15 minutos	1	52 263	81,02	0,0016
			2	53 235		
			3	53 416		
			4	53 187		
			5	53 893		
			6	55 061		
			7	54 719	81,05	0,0016
			8	64 422		
			9	68 190		
	2	20 minutos a 30 minutos	1	49 515	81,00	0,0016
			2	50 571		
			3	50 904		
			4	51 730		
			5	51 296		
			6	52 351		
			7	50 911	81,01	0,0016
			8	60 896		
			9	63 758		
LOTE 2	1	5 minutos a 10 minutos	1	173 414	81,62	0,0016
			2	169 637		
			3	173 226		
			4	171 554		
			5	171 603		

Continuación de la tabla III.

LOTE 2			6	174 897	81,62	0,0016
			7	174 560	81,60	0,0016
			8	183 486		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	46 557	81,07	0,0016
			2	47 184		
			3	47 894		
			4	48 784		
			5	49 062		
			6	50 459		
			7	45 310	81,05	0,0016
			8	53 253		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	48 576	81,62	0,0016
			2	50 807		
			3	50 773		
			4	50 412		
			5	51 121		
			6	51 647		
			7	50 960	81,60	0,0016
			8	58 580		
LOTE 3	1	5 minutos a 10 minutos	1	48 413	81,63	0,0016
			2	49 748		
			3	49 668		
			4	50 554		
			5	50 943		
			6	51 007		
			7	48 776	81,60	0,0016

Continuación de la tabla III.

			8	56 302		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	48 413	81,62	0,0016
			2	49 748		
			3	49 668		
			4	50 554		
			5	50 943		
			6	51 007		
			7	48 776	81,60	0,0016
			8	56 302		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	48 413	81,62	0,0016
			2	49 748		
			3	49 668		
			4	50 554		
			5	50 943		
			6	51 007		
			7	48 776	81,63	0,0016
			8	1 011 001		

Fuente: elaboración propia.

Tabla IV. **Concentración de los estándares del fármaco 2 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de ASA	Peso STD. ASA (mg)	std ASA (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	1 514 425	370,64	0,3692
			2	1 518 770		
			3	1 518 256		
			4	1 519 015		
			5	1 519 490		
			6	1 518 677		
			7	1 532 031	370,15	0,3687
			8	1 509 197		
			9	1 510 492		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	1 508 093	370,69	0,3692
			2	1 502 065		
			3	1 508 908		
			4	1 506 310		
			5	1 509 963		
			6	1 512 017		
			7	1 520 875	370,81	0,3693
			8	1 537 190		
			9	1 530 660		
LOTE 2	1	5 minutos a 10 minutos	1	1 508 093	370,69	0,3692
			2	1 502 065		
			3	1 508 908		
			4	1 506 310		
			5	1 509 963		

Continuación de la tabla IV.

LOTE 2			6	1 512 017	370,81	0,3693
			7	1 520 875		
			8	1 537 190		
			9	1 530 660		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	1 476 910	370,23	0,3687
			2	1 478 586		
			3	1 480 272		
			4	1 483 260		
			5	1 476 323		
			6	1 480 840		
			7	1 496 643	370,19	0,3687
			8	1 513 702		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	1 317 033	371,00	0,3695
			2	1 316 196		
			3	1 310 734		
			4	1 311 614		
			5	1 311 922		
			6	1 311 362		
			7	1 317 241	370,59	0,3691
			8	1 318 273		
LOTE 3	1	5 minutos a 15 minutos	1	1 290 082	370,79	0,3693
			2	1 295 476		
			3	1 292 044		
			4	1 290 506		
			5	1 292 596		
			6	1 291 423		

Continuación de la tabla IV.

			7	1 298 526		
			8	1 298 911		
			9	1 298 528		
	2	20 minutos a 30 minutos	1	1 246 726	370,48	0,3690
			2	1 247 289		
			3	1 243 271		
			4	1 242 170		
			5	1 242 047		
			6	1 243 044		
			7	1 298 475	370,60	0,3691
			8	1 295 274		
			9	1 290 549		

Fuente: elaboración propia.

Tabla V. **Concentración de los estándares del fármaco 2 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de B	Peso STD. B (mg)	std B (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	1 477 432	50,28	0,0501
			2	1 479 997		
			3	1 481 257		
			4	1 483 329		
			5	1 483 194		
			6	1 483 043		
			7	1 495 641	50,01	0,0498
			8	1 474 552		
			9	1 479 432		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	1 488 802	50,09	0,0499
			2	1 485 197		
			3	1 489 956		
			4	1 485 664		
			5	1 491 050		
			6	1 492 646		
			7	1 498 320	50,29	0,0501
			8	1 491 499		
			9	1 488 602		
LOTE 2	1	5 minutos a 10 minutos	1	1 488 802	50,09	0,0499
			2	1 485 197		
			3	1 489 956		
			4	1 485 664		
			5	1 491 050		
			6	1 492 646		
			7	1 498 320	50,29	0,0501
			8	1 491 499		
			9	1 488 602		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	1 458 069	50,17	0,0500
			2	1 454 371		
			3	1 455 382		
			4	1 457 373		
			5	1 453 063		

Continuación de la tabla V.

	2	15 minutos a 20 minutos	6	1 457 705	50,02	0,0498
			7	1 471 829		
			8	1 501 563		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	1 453 724	50,33	0,0501
			2	1 451 694		
			3	1 448 916		
			4	1 449 023		
			5	1 451 315		
			6	1 453 042		
			7	1 456 506	50,22	0,0500
			8	1 461 845		
LOTE 3	1	5 minutos a 15 minutos	1	1 473 409	50,45	0,0502
			2	1 480 720		
			3	1 477 941		
			4	1 475 362		
			5	1 472 494		
			6	1 476 005		
			7	1 478 294	50,73	0,0505
			8	1 481 535		
			9	1 483 145		
	2	20 minutos a 30 minutos	1	1 437 845	50,30	0,0501
			2	1 434 672		
			3	1 432 054		
			4	1 432 581		
5			1 434 101			
			6	1 433 068	50,27	0,0501
			7	1 490 909		
			8	1 487 172		
			9	1 479 814		

Fuente: elaboración propia.

Tabla VI. **Concentración de los estándares del fármaco 2 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de C	Peso STD. C (mg)	std C (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	8 822	81,07	0,0016
			2	8 956		
			3	9 218		
			4	9 330		
			5	9 526		
			6	9 640		
			7	10 003	81,04	0,0016
			8	9 351		
			9	9 405		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	9 191	81,07	0,0016
			2	9 392		
			3	9 642		
			4	9 738		
			5	9 874		
			6	9 640		
			7	10 003	81,04	0,0016
			8	9 351		
			9	9 405		
LOTE 2	1	5 minutos a 10 minutos	1	9 191	81,07	0,0016
			2	9 392		
			3	9 642		
			4	9 738		
			5	9 874		
			6	9 873		

Continuación de la tabla VI.

			7	10 222	81,04	0,0016
			8	9 357		
			9	9 500		
	2	15 minutos a 20 minutos	1	15 882	81,25	0,0016
			2	12 007		
			3	12 293		
			4	12 445		
			5	12 840	81,27	0,0016
			6	12 995		
			7	13 573		
			8	13 974		
	3	25 minutos a 30 minutos	1	5 733	81,09	0,0016
			2	5 874		
			3	5 981		
			4	6 125		
			5	6 219	81,07	0,0016
			6	6 153		
			7	6 542		
			8	7 437		
LOTE No. 3	1	5 minutos a 15 minutos	1	4 625	81,09	0,0016
			2	5 007		
			3	5 075		
			4	4 988		
			5	4 920	81,07	0,0016
			6	5 331		
			7	5 389		
			8	5 230		
			9	5 579		
	2	20 minutos a 30 minutos	1	4 284	81,25	0,0016
			2	4 666		
			3	4 641		
			4	4 668		
			5	4 854	81,27	0,0016
			6	5 032		
			7	4 355		
			8	4 935		
			9	5 406		

Fuente: elaboración propia.

Tabla VII. **Concentración de los estándares del fármaco 3 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de ASA	Peso STD. ASA (mg)	std ASA (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	7 433 383	325,37	1,6269
			2	7 429 430		
			3	7 429 628		
			4	7 427 784		
			5	7 425 455		
			6	7 419 368		
			7	7 439 089	325,89	1,6295
			8	7 423 869		
			9	7 394 832		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	7 433 383	325,25	1,6263
			2	7 429 430		
			3	7 429 628		
			4	7 427 784		
			5	7 425 455		
			6	7 419 368		
			7	7 439 089	325,67	1,6284
			8	7 423 869		
LOTE 2	1	5 minutos a 20 minutos	1	7 381 117	325,14	1,6257
			2	7 381 781		
			3	7 378 925		
			4	7 379 193		
			5	7 378 289		
			6	7 380 917		
			7	7 379 973	326,14	1,6307
			8	7 371 063		
			9	7 343 049		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	7 381 117	325,14	1,6257
			2	7 381 781		
			3	7 378 925		
			4	7 379 193		
			5	7 378 289		
			6	7 380 917		
			7	7 379 973	326,14	1,6307

Continuación de la tabla VII.

			8	7 327 730		
			9	6 514 471		
LOTE 3	1	5 minutos a 20 minutos	1	6 528 353	325,42	1,6255
			2	6 525 637		
			3	6 529 576		
			4	6 525 138		
			5	6 523 511		
			6	6 522 104		
			7	6 558 511		
			8	6 541 052	325,40	1,6254
			9	6 514 471		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	6 528 353	325,42	1,6255
			2	6 525 637		
			3	6 529 576		
			4	6 525 138		
			5	6 523 511		
			6	6 522 104		
			7	6 558 511	325,40	1,6254
			8	6 492 225		

Fuente: elaboración propia.

Tabla VIII. **Concentración de los estándares del fármaco 3 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de B	Peso STD. B (mg)	std B (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	169 065	160,44	0,0400
			2	170 512		
			3	170 680		
			4	170 558		
			5	170 596		
			6	170 357		
			7	169 466	160,28	0,0400
			8	169 417		
			9	168 156		

Continuación de la tabla VIII.

	2	25 minutos a 30 minutos	1	169 065	160,45	0,0400
			2	170 512		
			3	170 680		
			4	170 558		
			5	170 596		
			6	170 357		
			7	169 466	160,90	0,0401
			8	169 417		
LOTE 2	1	5 minutos a 20 minutos	1	165 799	160,44	0,0400
			2	165 835		
			3	165 766		
			4	165 938		
			5	165 907		
			6	166 110		
			7	166 167	160,28	0,0400
			8	166 444		
	2	25 minutos a 30 minutos	9	166 643	160,44	0,0400
			1	165 799		
			2	165 835		
			3	165 766		
			4	165 938		
			5	165 907		
			6	166 110		
			7	166 167	160,28	0,0400
			8	166 916		
			8	172 379	160,05	0,0399
LOTE 3	1	5 minutos a 20 minutos	1	172 297		
			2	171 706		
			3	171 917		
			4	171 917		
			5	172 004		
			6	171 878		
			7	172 861	160,02	0,0399
			8	172 802		
			9	172 307		

Continuación de la tabla VIII.

	2	25 minutos a 30 minutos	1	172 297	160,05	0,0399
			2	171 706		
			3	171 917		
			4	171 917		
			5	172 004		
			6	171 878		
			7	172 861	160,02	0,0399
			8	172 379		

Fuente: elaboración propia.

Tabla IX. **Concentración de los estándares del fármaco 3 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de C	Peso STD. C (mg)	std C (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	252 672	200,72	0,0500
			2	257 903		
			3	260 263		
			4	262 593		
			5	264 892		
			6	266 390		
			7	260 233	200,37	0,0499
			8	279 118		
			9	297 391		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	252 672	200,96	0,0500
			2	257 903		
			3	260 263		
			4	262 593		
			5	264 892		
			6	266 390		
			7	260 233	200,12	0,0498
			8	279 118		

Continuación de la tabla VIII.

LOTE 2	1	5 minutos a 20 minutos	1	188 709	200,72	0,0500
			2	193 244		
			3	195 298		
			4	197 118		
			5	199 946		
			6	202 051		
			7	203 544	200,37	0,0499
			8	228 469		
			9	248 907		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	188 709	200,72	0,0500
			2	193 244		
			3	195 298		
			4	197 118		
			5	199 946		
			6	202 051		
			7	203 544	200,37	0,0499
			8	263 229		
LOTE 3	1	5 minutos a 20 minutos	1	839 016	200,26	0,0499
			2	840 240		
			3	842 542		
			4	843 792		
			5	844 494		
			6	846 030		
			7	844 644	200,31	0,0499
			8	858 711		
	2	25 minutos a 30 minutos	9	869 726	200,26	0,0499
			1	839 016		
			2	840 240		
			3	842 542		
			4	843 792		
			5	844 494		
			6	846 030		
			7	844 644		
			8	881 006		

Fuente: elaboración propia.

Tabla X. **Concentración de los estándares del fármaco 3 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de D	Peso STD. D (mg)	std D (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	143 209	200,07	0,0099
			2	143 350		
			3	143 452		
			4	143 526		
			5	143 559		
			6	143 326		
			7	143 758	200,53	0,0100
			8	144 343		
	2	25 minutos a 30 minutos	9	144 545	200,46	0,0100
			1	143 209		
			2	143 350		
			3	143 452		
			4	143 526		
			5	143 559		
			6	143 326	200,09	0,0099
			7	143 758		
LOTE 2	1	5 minutos a 20 minutos	8	144 343	200,07	0,0099
			1	142 969		
			2	143 206		
			3	143 228		
			4	143 248		
			5	143 182		
			6	143 608	200,53	0,0100
			7	143 339		
			8	144 245		
	2	25 minutos a 30 minutos	9	144 321	200,07	0,0099
			1	142 969		
			2	143 206		
			3	143 228		
			4	143 248		
			5	143 182		
			6	143 608		

Continuación de la tabla X.

LOTE 3	1	5 minutos a 20 minutos	7	143 339	200,53	0,0100
			8	145 033		
			1	146 402	200,04	0,0099
			2	146 065		
			3	146 246		
			4	146 217		
			5	146 164		
			6	145 977		
	2	25 minutos a 30 minutos	7	146 897	200,09	0,0099
			8	146 993		
			9	147 362	200,04	0,0099
			1	146 402		
			2	146 065		
			3	146 246		
			4	146 217		
			5	146 164		
			6	145 977		
			7	146 897	200,09	0,0099
			8	147 675		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XI. **Concentración de los estándares del fármaco 3 en cada una de las corridas (análisis) realizadas.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Tiempo	Núm. de STD	Área del pico del STD. de E	Peso STD. E (mg)	std E (mg/mL)
LOTE 1	1	5 minutos a 20 minutos	1	147 612	200,80	0,0478
			2	147 769		
			3	148 073		
			4	148 047		
			5	148 215		
			6	147 943		
			7	147 612	200,72	0,0478
			8	148 091		

Continuación de la tabla XI.

	2	25 minutos a 30 minutos	9	148 233	199,99	0,0476
			1	147 612		
			2	147 769		
			3	148 073		
			4	148 047		
			5	148 215		
			6	147 943		
			7	147 612	200,90	0,0479
			8	148 091		
LOTE 2	1	5 minutos a 20 minutos	1	146 833	200,80	0,0478
			2	147 113		
			3	147 158		
			4	147 270		
			5	147 276		
			6	147 459		
			7	147 124	200,72	0,0478
			8	147 988		
			9	148 226		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	146 833	200,80	0,0478
			2	147 113		
			3	147 158		
			4	147 270		
			5	147 276		
			6	147 459		
			7	147 124	200,72	0,0478
			8	148 977		
LOTE 3	1	5 minutos a 20 minutos	1	151 917	200,46	0,0478
			2	151 676		
			3	151 953		
			4	152 031		

Continuación de la tabla XI.

			5	151 735	200,55	0,0478
			6	151 636		
			7	152 461		
			8	152 684		
			9	152 556		
	2	25 minutos a 30 minutos	1	151 917	200,46	0,0478
			2	151 676		
			3	151 953		
			4	152 031		
			5	151 735		
			6	151 636		
			7	152 461	200,55	0,0478
			8	152 639		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XII. **Áreas de los picos de los distintos ingredientes de cada muestra del fármaco 1 analizada.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Núm. de Muestra	ASA	B	C
LOTE 1	1	1	1 011 530	77 940	16 004
		2	1 060 033	72 467	16 737
		3	1 157 956	74 035	15 636
		4	1 101 374	83 713	18 479
		5	1 087 169	85 396	18 365
		6	1 065 349	103 370	16 554
		7	1 133 045	125 990	16 542
		8	1 060 967	118 578	15 920
		9	1 023 970	126 252	13 946

Continuación de la tabla XII.

		10	1 062 537	178 638	11 662
		11	1 098 859	89 565	16 472
		12	1 096 122	91 788	17 315
		13	1 107 736	133 267	13 316
		14	1 077 191	105 877	15 575
		15	1 073 420	221 173	10 575
	2	16	1 042 866	144 540	14 531
		17	1 124 571	75 527	18 091
		18	1 062 598	173 283	11 557
		19	1 004 139	204 827	10 236
		20	1 088 566	81 377	17 342
		21	1 144 620	249 809	11 678
		22	1 091 239	208 466	12 953
		23	1 066 772	116 079	15 732
		24	1 036 756	138 001	15 839
		25	1 065 692	74 601	16 815
		26	991 846	78 425	16 431
		27	1 091 540	71 798	16 369
		28	1 066 831	109 416	16 418
		29	1 045 408	232 005	9 717
		30	1 093 909	220 884	9 842

Continuación de la tabla XII.

LOTE	1	1	987 351	133 419	24 153
		2	958 696	145 857	23 019
		3	995 153	220 614	12 484
		4	1 084 001	139 263	25 792
		5	1 084 832	179 102	18 207
		6	963 065	242 771	11 241
		7	1 009 935	334 445	8 469
		8	1 011 221	328 673	8 433
		9	994 740	116 994	23 834
		10	1 048 745	142 554	22 695
	2	11	957 990	508 691	6 539
		12	1 073 002	142 550	30 212
		13	969 939	227 087	15 248
		14	977 306	400 105	8 426
		15	911 417	586 343	6 238
		16	1 166 755	129 471	34 872
		17	970 908	484 038	6 983
		18	1 046 471	117 031	32 454
		19	931 224	521 919	6 364
		20	1 030 718	221 237	16 605
	3	21	1 081 398	140 721	34 132
		22	1 088 292	105 791	35 724
		23	894 892	239 131	13 402
		24	1 038 396	101 021	34 289
		25	1 000 726	446 942	11 904
		26	1 042 388	99 849	35 361
		27	907 776	484 488	8 623
		28	920 811	606 347	7 240
		29	960 249	441 436	10 674
		30	1 107 504	105 809	36 969

Continuación de la tabla XII.

LOTE 3	1	1	1 020 638	439 733	8 139
		2	1 047 558	108 167	35 480
		3	1 145 464	156 578	34 184
		4	1 034 051	254 864	16 785
		5	1 095 945	147 327	37 133
		6	907 839	420 816	8 405
		7	1 041 913	259 924	14 480
		8	1 071 250	150 399	29 833
		9	932 678	753 877	7 767
		10	1 088 791	321 795	13 634
	2	11	901 577	380 442	10 720
		12	1 112 108	172 106	26 720
		13	1 045 436	159 307	25 279
		14	914 536	786 126	7 730
		15	1 062 077	107 106	33 307
		16	1 140 347	289 052	19 482
		17	1 038 972	126 708	31 021
		18	1 099 890	140 095	31 312
		19	1 054 453	93 532	31 341
		20	1 049 631	192 052	23 681

Continuación de la tabla XII.

	3	21	1 065 265	120 627	31 333
		22	1 133 520	172 947	28 076
		23	1 040 221	113 339	29 446
		24	1 062 112	352 198	13 332
		25	996 145	185 913	22 268
		26	962 332	113 469	28 164
		27	1 091 227	192 425	23 022
		28	1 082 433	377 502	13 853
		29	955 130	285 571	13 130
		30	954 187	506 271	9 527

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIII. **Áreas de los picos de los distintos ingredientes de cada muestra del fármaco 2 analizada.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Núm. de Muestra	ASA	B	C
LOTE 1	1	1	1 541 797	1 396 477	8 017
		2	1 524 107	1 531 833	7 310
		3	1 522 518	1 729 705	9 049
		4	1 646 230	1 500 084	9 501
		5	1 611 939	1 463 828	7 550
		6	1 701 589	1 611 026	8 187
		7	1 567 097	1 470 267	7 943
		8	1 573 003	1 477 018	8 038
		9	1 576 341	1 433 560	8 658
		10	1 595 547	1 451 239	8 148
	2	11	1 725 951	1 546 423	8 620
		12	1 770 312	1 601 057	10 777
		13	1 652 914	1 558 090	17 717

Continuación de la tabla XIII.

		14	1 790 178	1 634 471	20 695
		15	1 745 043	1 618 720	9 240
		16	1 680 641	1 525 966	8 150
		17	1 626 549	1 500 738	6 544
		18	1 673 435	1 532 734	7 029
		19	1 621 548	1 517 409	5 682
		20	1 625 472	1 523 124	6 247
	3	21	1 727 192	1 565 738	10 948
		22	1 660 195	1 524 864	11 029
		23	1 635 540	1 502 555	7 241
		24	1 786 858	1 585 750	9 887
		25	1 762 599	1 564 270	9 899
		26	1 549 242	1 517 540	9 127
		27	1 604 057	1 516 018	8 387
		28	1 533 038	1 480 385	7 773
		29	1 741 486	1 583 631	9 087
		30	1 668 656	1 541 770	12 007
LOTE 2	1	1	1 588 855	1 627 307	10 026
		2	1 721 071	1 567 223	12 792
		3	1 749 835	1 674 869	8 870
		4	1 702 260	1 463 859	11 732
		5	1 784 241	1 572 383	12 268
		6	1 656 785	1 533 665	10 386
		7	1 756 562	1 563 714	11 844
		8	1 634 225	1 559 123	9 550
		9	1 775 952	1 571 702	13 745
		10	1 737 032	1 571 323	11 852
	2	11	1 566 698	1 528 077	13 956
		12	1 611 564	1 502 200	10 217
		13	1 634 860	1 510 897	16 599
		14	1 584 149	1 557 393	17 318
		15	1 695 214	1 591 699	25 764
		16	1 664 601	1 521 630	16 358
		17	1 681 114	1 551 047	7 654
		18	1 649 753	1 537 848	13 007
		19	1 676 312	1 573 768	20 939

Continuación de la tabla XIII.

	3	20	1 591 266	1 510 557	14 305
		21	1 318 764	1 528 475	63 098
		22	1 499 012	1 570 480	13 281
		23	1 219 099	1 513 155	78 796
		24	1 255 983	1 477 730	37 067
		25	1 257 197	1 517 756	69 544
		26	1 284 986	1 495 413	69 590
		27	1 270 716	1 545 874	78 567
		28	1 385 517	1 520 130	29 349
		29	1 276 687	1 510 695	74 359
		30	1 268 020	1 541 124	81 200
LOTE 3	1	1	1 323 652	1 710 305	9 326
		2	1 419 934	1 500 059	22 264
		3	1 542 125	1 473 703	9 667
		4	1 450 098	1 559 720	13 378
		5	1 303 570	1 727 636	8 885
		6	1 197 340	1 491 884	67 407
		7	1 272 318	1 491 713	62 130
		8	1 246 984	1 479 276	64 838
		9	1 276 950	1 519 907	67 784
		10	1 216 118	1 465 279	64 378
		11	1 180 629	1 498 675	105 608
		12	1 034 196	1 472 531	148 781
		13	1 114 174	1 483 450	117 958
		14	1 143 244	1 510 644	117 012
		15	1 196 240	1 519 741	96 580
	2	16	1 063 455	1 474 418	128 335
		17	1 040 653	1 522 159	152 220
		18	1 253 829	1 564 403	76228
		19	1 162 454	1 445 857	77280
		20	1 170 503	1 516 500	86515
		21	905 482	1 407 215	106 983
		22	1 131 154	1 587 604	136 609
		23	1 280 280	1 550 203	78 470
		24	1 204 785	1 585 619	105 949
		25	1 254 183	1 571 866	88 196
		26	1 209 867	1 562 496	96 904
		27	1 155 724	1 545 102	106 286
		28	1 126 879	1 552 768	126 743
		29	1 110 105	1 550 585	125 733
		30	1 187 184	1 573 488	122 618

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIV. **Áreas de los picos de los distintos ingredientes de cada muestra del fármaco 3 analizada.**

Núm. de Lote	Núm. de corrida	Núm. de Muestra	ASA	B	C	D	E
LOTE 1	1	1	7 795 204	159 995	61 567	139 566	141 778
		2	7 642 626	175 985	32 678	155 104	162 598
		3	7 875 399	163 242	56 128	136 959	141 777
		4	7 553 951	173 654	29 379	150 228	157 418
		5	7 779 730	167 627	31 464	144 143	150 771
		6	7 307 619	165 446	30 306	141 205	145 107
		7	7 695 077	170 798	32 239	145 587	152 077
		8	8 156 709	164 915	47 050	147 559	154 741
		9	7 639 731	169 507	32 322	145 100	151 551
		10	7 644 829	164 613	58 360	143 918	146 633
		11	7 552 724	166 640	38 668	143 127	148 621
		12	7 631 173	171 492	55 964	148 055	153 698
		13	7 096 849	165 887	51 176	140 531	141 904
		14	7 305 199	161 709	42 448	140 439	142 337
		15	6 752 737	159 878	39 122	136 653	139 675
		16	7 114 032	164 776	33 669	138 244	141 374
		17	7 575 692	166 729	36 154	145 931	152 507
		18	7 695 140	165 714	33 336	148 373	155 176
		19	7 416 267	165 655	76 766	144 642	145 887
		20	7 314 714	161 655	33 036	135 493	138 443
	2	21	7 143 515	162 702	34 879	141 309	143 861
		22	6 484 267	160 502	59 766	135 662	134 923
		23	8 618 012	171 433	62 965	161 089	168 918

Continuación de la tabla XIV.

		24	7 595 606	167 092	54 299	146 077	148 894
		25	7 188 942	161 934	34 081	141 298	144 164
		26	7 531 128	166 559	46 116	146 151	148 122
		27	7 347 670	164 529	36 827	143 804	147 815
		28	8 798 533	176 690	182 489	169 087	182 098
		29	8 081 008	171 330	170 563	154 756	151 265
		30	7 309 924	166 367	154 172	144 953	140 669
LOTE 2	1	1	7 415 250	171 511	34 182	137 805	140 630
		2	7 445 309	162 646	34 678	134 879	137 286
		3	7 704 614	162 813	34 686	132 659	135 531
		4	7 006 409	155 801	35 227	124 055	125 494
		5	7 445 900	170 793	35 602	137 925	140 350
		6	6 973 971	170 193	30 307	137 256	140 118
		7	6 425 465	175 972	28 643	132 781	134 749
		8	7 068 276	168 791	30 235	138 570	141 005
		9	7 177 483	165 200	31 356	136 240	138 139
		10	7 539 203	169 821	33 934	141 379	147 203
		11	7 123 335	166 601	30 237	111 648	132 819
		12	7 713 191	170 708	35 666	141 922	146 412
		13	6 870 185	167 234	32 022	126 501	134 032
		14	7 276 660	171 719	33 081	137 169	139 025
		15	7 768 945	172 369	31 564	142 514	145 347
		16	6 698 512	168 471	33 630	131 901	132 343
		17	7 155 783	169 442	35 863	138 500	139 862
		18	6 813 268	167 976	34 337	131 673	130 690
		19	7 198 101	165 608	41 107	134 653	136 214

Continuación de la tabla XIV.

	2	20	6 436 202	165 319	36 697	132 074	133 230
		21	6 837 834	169 694	39 555	134 859	136 932
		22	6 981 802	167 641	37 942	133 641	134 188
		23	6 760 874	169 461	37 354	131 920	131 787
		24	7 570 676	169 129	42 164	138 454	142 012
		25	6 666 543	165 611	36 488	131 010	131 024
		26	6 454 786	167 102	35 839	127 648	127 039
		27	6 440 672	162 591	39 058	126 527	124 669
		28	7 020 356	167 399	39 305	133 668	134 198
		29	7 612 898	170 953	40 356	144 455	149 036
		30	6 894 046	168 822	39 629	130 711	130 900
LOTE 3	1	1	7 109 048	145 131	189 383	142 189	144 396
		2	7 344 235	142 508	167 628	150 004	155 439
		3	7 379 257	161 846	162 463	144 118	146 542
		4	6 860 424	158 843	163 873	141 054	143 184
		5	6 543 979	163 979	148 503	140 291	141 788
		6	6 356 395	145 123	205 933	133 218	133 247
		7	7 031 858	170 789	137 610	138 851	140 493
		8	6 824 290	172 635	146 006	138 498	139 327
		9	7 194 794	164 610	150 548	140 563	143 578
		10	7 076 158	172 420	138 052	142 358	146 379
		11	6 280 704	165 490	102 647	132 145	131 806
		12	6 611 709	170 606	108 314	134 651	134 983
		13	6 819 189	172 946	113 655	139 845	142 149
		14	7 366 846	174 287	122 915	146 462	149 478
		15	7 266 661	169 860	122 616	141 919	144 162
		16	6 846 777	167 919	117 021	141 014	143 271

Continuación de la tabla XIV.

		17	6 784 490	172 955	114 963	141 696	144 235
		18	6 618 666	168 052	113 086	134 990	134 922
		19	7 109 450	170 123	121 252	142 937	145 533
		20	5 842 778	168 267	99 431	126 981	124 934
	2	21	6 707 897	167 216	126 413	136 990	139 075
		22	6 789 840	169 681	130 557	137 893	140 156
		23	6 655 997	169 230	124 898	138 321	140 213
		24	6 730 808	166 486	124 488	136 796	138 392
		25	6 405 259	168 237	116 256	133 429	132 402
		26	6 839 807	170 334	127 354	137 633	138 099
		27	7 238 277	172 637	142 899	142 565	144 022
		28	6 460 154	165 332	119 507	134 062	132 431
		29	7 154 972	168 273	125 528	143 916	147 122
		30	7 032 093	176 228	121 073	145 391	149 042

Fuente: elaboración propia.

Tabla XV. **Porcentaje de pureza de los estándares del fármaco 1**

PORCENTAJE DE PUREZA DE LOS ESTANDARES (%)	
ASA	B
99,9	99,6

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVI. **Porcentaje de pureza de los estándares del fármaco 2**

PORCENTAJE DE PUREZA DE LOS ESTANDARES (%)		
ASA	B	C
99,6	99,6	99,8

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVII. **Porcentaje de pureza de los estándares del fármaco 3**

PORCENTAJE DE PUREZA DE LOS ESTANDARES (%)				
ASA	B	C	D	E
100,0	99,8	99,6	99,3	95,3

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVIII. **Concentración de las muestras según el fármaco analizado**

M _{TA} (Tab/mL)		
Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3
0,0010	0,00075	0,0050

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIX. **Factor de respuesta y factor de respuesta de los estándares de las distintas corridas (análisis) realizadas del fármaco 1**

FACTOR DE RESPUESTA R				
Núm. de Lote	Núm. de corrida	Núm. de STD	ASA	B
LOTE 1	1	1	3,153E-07	3,088E-08
		2	3,139E-07	3,032E-08
		3	3,135E-07	3,021E-08
		4	3,132E-07	3,034E-08
		5	3,119E-07	2,995E-08
		6	3,148E-07	2,931E-08
		Promedio	3,138E-07	3,017E-08
		7	3,260E-07	2,951E-08
		Promedio	3,199E-07	2,984E-08
	2	1	3,214E-07	3,259E-08
		2	3,209E-07	3,191E-08
		3	3,218E-07	3,170E-08
		4	3,222E-07	3,119E-08
		5	3,213E-07	3,146E-08
		6	3,191E-07	3,082E-08
		Promedio	3,211E-07	3,161E-08
		7	3,130E-07	3,170E-08
		Promedio	3,171E-07	3,165E-08
LOTE 2	1	1	3,257E-07	9,376E-09
		2	3,257E-07	9,584E-09
		3	3,249E-07	9,386E-09
		4	3,248E-07	9,477E-09

Continuación de la tabla XIX.

		5	3,247E-07	9,475E-09	
		6	3,246E-07	9,296E-09	
		Promedio	3,251E-07	9,432E-09	
		7	3,213E-07	9,312E-09	
		Promedio	3,232E-07	9,372E-09	
	2	1	3,220E-07	3,469E-08	
		2	3,237E-07	3,423E-08	
		3	3,226E-07	3,372E-08	
		4	3,230E-07	3,310E-08	
		5	3,218E-07	3,292E-08	
		6	3,221E-07	3,200E-08	
		Promedio	3,225E-07	3,344E-08	
		7	3,235E-07	3,563E-08	
		Promedio	3,230E-07	3,454E-08	
	3	1	3,203E-07	3,347E-08	
		2	3,210E-07	3,200E-08	
		3	3,197E-07	3,202E-08	
		4	3,218E-07	3,225E-08	
		5	3,219E-07	3,180E-08	
		6	3,223E-07	3,148E-08	
		Promedio	3,212E-07	3,217E-08	
		7	3,183E-07	3,190E-08	
		Promedio	3,197E-07	3,203E-08	
	LOTE 3	1	1	3,195E-07	3,359E-08
			2	3,188E-07	3,269E-08
			3	3,182E-07	3,274E-08

Continuación de la tabla XIX.

		4	3,180E-07	3,217E-08
		5	3,168E-07	3,192E-08
		6	3,171E-07	3,188E-08
		Promedio	3,181E-07	3,250E-08
		7	3,204E-07	3,333E-08
		Promedio	3,192E-07	3,291E-08
	2	1	3,235E-07	3,360E-08
		2	3,234E-07	3,325E-08
		3	3,214E-07	3,278E-08
		4	3,228E-07	3,248E-08
		5	3,231E-07	3,183E-08
		6	3,228E-07	3,129E-08
		Promedio	3,228E-07	3,254E-08
		7	3,171E-07	3,336E-08
		Promedio	3,200E-07	3,295E-08
	3	1	3,241E-07	3,165E-08
		2	3,260E-07	3,138E-08
		3	3,246E-07	3,141E-08
		4	3,229E-07	3,072E-08
		5	3,208E-07	3,012E-08
		6	3,238E-07	3,079E-08
		Promedio	3,237E-07	3,101E-08
		7	3,146E-07	3,083E-08
		Promedio	3,192E-07	3,092E-08

Fuente: elaboración propia.

Tabla XX. **Factor de respuesta y factor de respuesta de los estándares de las distintas corridas (análisis) realizadas del fármaco 2**

FACTOR DE RESPUESTA R					
Núm. de Lote	Núm. de corrida	Núm. de STD	B	ASA	C
LOTE 1	1	1	3,390E-08	2,438E-07	1,834E-07
		2	3,384E-08	2,431E-07	1,807E-07
		3	3,381E-08	2,431E-07	1,755E-07
		4	3,376E-08	2,430E-07	1,734E-07
		5	3,376E-08	2,429E-07	1,699E-07
		6	3,377E-08	2,431E-07	1,679E-07
		Promedio	3,381E-08	2,432E-07	1,751E-07
		7	3,330E-08	2,410E-07	1,618E-07
		Promedio	3,355E-08	2,421E-07	1,685E-07
	2	1	3,351E-08	2,448E-07	1,761E-07
		2	3,359E-08	2,458E-07	1,723E-07
		3	3,348E-08	2,447E-07	1,678E-07
		4	3,358E-08	2,451E-07	1,662E-07
		5	3,346E-08	2,445E-07	1,639E-07
		6	3,342E-08	2,442E-07	1,639E-07
		Promedio	3,351E-08	2,449E-07	1,684E-07
		7	3,343E-08	2,428E-07	1,583E-07
		Promedio	3,347E-08	2,438E-07	1,633E-07
LOTE 2	1	1	3,427E-08	2,497E-07	1,021E-07
		2	3,436E-08	2,494E-07	1,351E-07
		3	3,433E-08	2,491E-07	1,319E-07
		4	3,429E-08	2,486E-07	1,303E-07
		5	3,439E-08	2,498E-07	1,263E-07

Continuación de la tabla XX.

LOTE 2		6	3,342E-08	2,442E-07	1,639E-07
		Promedio	3,351E-08	2,449E-07	1,684E-07
		7	3,343E-08	2,428E-07	1,583E-07
		Promedio	3,347E-08	2,438E-07	1,633E-07
	1	1	3,427E-08	2,497E-07	1,021E-07
		2	3,436E-08	2,494E-07	1,351E-07
		3	3,433E-08	2,491E-07	1,319E-07
		4	3,429E-08	2,486E-07	1,303E-07
		5	3,439E-08	2,498E-07	1,263E-07
		6	3,428E-08	2,490E-07	1,248E-07
		Promedio	3,432E-08	2,493E-07	1,251E-07
		7	3,385E-08	2,464E-07	1,195E-07
		Promedio	3,408E-08	2,478E-07	1,223E-07
	2	1	3,448E-08	2,806E-07	2,823E-07
		2	3,453E-08	2,807E-07	2,755E-07
		3	3,460E-08	2,819E-07	2,706E-07
		4	3,459E-08	2,817E-07	2,643E-07
		5	3,454E-08	2,817E-07	2,603E-07
		6	3,450E-08	2,818E-07	2,631E-07
		Promedio	3,454E-08	2,814E-07	2,693E-07
		7	3,434E-08	2,805E-07	2,474E-07
		Promedio	3,444E-08	2,810E-07	2,584E-07
	3	1	3,410E-08	2,863E-07	3,500E-07
		2	3,393E-08	2,851E-07	3,233E-07
		3	3,400E-08	2,858E-07	3,189E-07
		4	3,406E-08	2,862E-07	3,245E-07

Continuación de la tabla XX.

		5	3,412E-08	2,857E-07	3,290E-07
		6	3,404E-08	2,860E-07	3,036E-07
		Promedio	3,404E-08	2,858E-07	3,249E-07
		7	3,418E-08	2,844E-07	3,003E-07
		Promedio	3,411E-08	2,851E-07	3,126E-07
LOTE 3	1	1	3,484E-08	2,960E-07	3,786E-07
		2	3,492E-08	2,958E-07	3,476E-07
		3	3,498E-08	2,968E-07	3,494E-07
		4	3,497E-08	2,971E-07	3,474E-07
		5	3,493E-08	2,971E-07	3,341E-07
		6	3,496E-08	2,969E-07	3,223E-07
		Promedio	3,494E-08	2,966E-07	3,466E-07
		7	3,358E-08	2,842E-07	3,724E-07
		Promedio	3,426E-08	2,904E-07	3,595E-07

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXI. **Factor de respuesta y factor de respuesta de los estándares de las distintas corridas (análisis) realizadas del fármaco 3**

FACTOR DE RESPUESTA R							
Núm. de lote	Núm. de corrida	Núm. de STD	B	ASA	C	D	E
LOTE 1	1	1	2,368E-07	2,189E-07	1,978E-07	6,936E-08	3,241E-07
		2	2,348E-07	2,190E-07	1,938E-07	6,930E-08	3,238E-07
		3	2,345E-07	2,190E-07	1,920E-07	6,925E-08	3,231E-07
		4	2,347E-07	2,190E-07	1,903E-07	6,921E-08	3,231E-07
		5	2,346E-07	2,191E-07	1,887E-07	6,919E-08	3,228E-07
		6	2,350E-07	2,193E-07	1,876E-07	6,931E-08	3,234E-07
		Promedio	2,351E-07	2,190E-07	1,917E-07	6,927E-08	3,234E-07

Continuación de la tabla XXI.

		7	2,360E-07	2,190E-07	1,917E-07	6,926E-08	3,240E-07
		Promedio	2,355E-07	2,190E-07	1,917E-07	6,926E-08	3,237E-07
	2	1	2,368E-07	2,188E-07	1,980E-07	6,950E-08	3,228E-07
		2	2,348E-07	2,189E-07	1,940E-07	6,943E-08	3,224E-07
		3	2,345E-07	2,189E-07	1,923E-07	6,938E-08	3,218E-07
		4	2,347E-07	2,189E-07	1,906E-07	6,935E-08	3,218E-07
		5	2,347E-07	2,190E-07	1,889E-07	6,933E-08	3,215E-07
		6	2,350E-07	2,192E-07	1,878E-07	6,944E-08	3,221E-07
		Promedio	2,351E-07	2,189E-07	1,919E-07	6,940E-08	3,221E-07
		7	2,369E-07	2,189E-07	1,915E-07	6,911E-08	3,243E-07
		Promedio	2,360E-07	2,189E-07	1,917E-07	6,925E-08	3,232E-07
LOTE 2	1	1	2,414E-07	2,203E-07	2,648E-07	6,948E-08	3,258E-07
		2	2,414E-07	2,202E-07	2,586E-07	6,936E-08	3,252E-07
		3	2,415E-07	2,203E-07	2,559E-07	6,935E-08	3,251E-07
		4	2,412E-07	2,203E-07	2,536E-07	6,934E-08	3,248E-07
		5	2,413E-07	2,203E-07	2,500E-07	6,938E-08	3,248E-07
		6	2,410E-07	2,203E-07	2,474E-07	6,917E-08	3,244E-07
		Promedio	2,413E-07	2,203E-07	2,550E-07	6,935E-08	3,250E-07
		7	2,407E-07	2,210E-07	2,451E-07	6,946E-08	3,250E-07
		Promedio	2,410E-07	2,206E-07	2,501E-07	6,940E-08	3,250E-07
	2	1	2,414E-07	2,203E-07	2,648E-07	6,948E-08	3,258E-07
		2	2,414E-07	2,202E-07	2,586E-07	6,936E-08	3,252E-07
		3	2,415E-07	2,203E-07	2,559E-07	6,935E-08	3,251E-07
		4	2,412E-07	2,203E-07	2,536E-07	6,934E-08	3,248E-07
		5	2,413E-07	2,203E-07	2,500E-07	6,938E-08	3,248E-07
		6	2,410E-07	2,203E-07	2,474E-07	6,917E-08	3,244E-07
		Promedio	2,413E-07	2,203E-07	2,550E-07	6,935E-08	3,250E-07
		7	2,407E-07	2,210E-07	2,451E-07	6,946E-08	3,250E-07
		Promedio	2,410E-07	2,206E-07	2,501E-07	6,940E-08	3,250E-07
Lote 3	1	1	2,318E-07	2,490E-07	5,943E-08	6,784E-08	3,144E-07
		2	2,326E-07	2,491E-07	5,935E-08	6,800E-08	3,149E-07
		3	2,323E-07	2,489E-07	5,918E-08	6,791E-08	3,143E-07
		4	2,323E-07	2,491E-07	5,910E-08	6,793E-08	3,141E-07
		5	2,322E-07	2,492E-07	5,905E-08	6,795E-08	3,148E-07
		6	2,323E-07	2,492E-07	5,894E-08	6,804E-08	3,150E-07

Continuación de la tabla XXI.

		Promedio	2,322E-07	2,491E-07	5,917E-08	6,794E-08	3,146E-07
		7	2,310E-07	2,478E-07	5,905E-08	6,763E-08	3,134E-07
		Promedio	2,316E-07	2,485E-07	5,911E-08	6,779E-08	3,140E-07
	2	1	2,318E-07	2,490E-07	5,943E-08	6,784E-08	3,144E-07
		2	2,326E-07	2,491E-07	5,935E-08	6,800E-08	3,149E-07
		3	2,323E-07	2,489E-07	5,918E-08	6,791E-08	3,143E-07
		4	2,323E-07	2,491E-07	5,910E-08	6,793E-08	3,141E-07
		5	2,322E-07	2,492E-07	5,905E-08	6,795E-08	3,148E-07
		6	2,323E-07	2,492E-07	5,894E-08	6,804E-08	3,150E-07
		Promedio	2,322E-07	2,491E-07	5,917E-08	6,794E-08	3,146E-07
		7	2,310E-07	2,478E-07	5,905E-08	6,763E-08	3,134E-07
		Promedio	2,316E-07	2,485E-07	5,911E-08	6,779E-08	3,140E-07

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXII. **Concentración de los distintos ingredientes presentes en una tableta del fármaco 1**

TIEMPO	FÁRMACO 1								
	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	ASA	B	C	ASA	B	C	ASA	B	C
5	323,17	0,72	0,15	318,73	0,39	0,07	325,42	4,44	0,08
	338,75	0,64	0,15	309,48	0,44	0,07	334,01	1,06	0,35
	370,25	0,60	0,13	321,26	0,64	0,04	365,23	1,41	0,31
	351,95	0,71	0,16	349,97	0,37	0,07	329,73	2,54	0,17
	347,57	0,73	0,16	350,25	0,48	0,05	349,48	1,39	0,35
10	340,64	0,91	0,14	311,07	0,73	0,03	289,62	4,78	0,10
	362,41	1,04	0,14	326,07	0,96	0,02	332,25	2,57	0,14
	339,33	1,04	0,14	326,56	0,94	0,02	341,69	1,45	0,29
	327,52	1,15	0,13	321,32	0,34	0,07	297,57	8,33	0,09
	339,85	1,57	0,10	337,23	0,39	0,06	345,80	3,05	0,13
15	352,00	0,70	0,13	308,89	5,68	0,07	288,14	4,35	0,12

Continuación de la tabla XXII.

	351,08	0,72	0,14	345,72	1,42	0,30	355,43	1,59	0,25
	354,79	1,03	0,10	312,73	2,50	0,17	334,13	1,57	0,25
	345,03	0,84	0,12	315,12	4,38	0,09	292,32	8,85	0,09
	343,82	1,77	0,08	294,00	6,88	0,07	339,49	1,04	0,32
20	331,26	1,38	0,14	376,47	1,19	0,32	364,66	2,61	0,18
	357,63	0,67	0,16	313,24	5,33	0,08	332,10	1,26	0,31
	336,83	1,63	0,11	337,77	1,20	0,33	351,66	1,31	0,29
	318,22	2,04	0,10	300,45	5,99	0,07	337,22	0,91	0,31
	345,01	0,75	0,16	332,50	2,29	0,17	334,16	1,88	0,23
25	362,77	2,18	0,10	345,12	1,30	0,32	339,39	1,10	0,28
	345,78	1,91	0,12	347,07	0,97	0,33	361,26	1,48	0,24
	337,69	1,09	0,15	285,59	2,68	0,15	331,42	1,06	0,27
	328,57	1,33	0,15	331,41	0,97	0,33	338,76	3,21	0,12
	337,59	0,70	0,16	319,52	4,47	0,12	317,57	1,81	0,22
30	309,09	0,74	0,15	332,91	0,96	0,34	307,00	1,14	0,28
	340,34	0,61	0,14	289,89	5,35	0,10	347,84	1,71	0,20
	332,58	0,96	0,14	294,18	6,60	0,08	345,14	3,38	0,12
	325,91	2,07	0,09	306,66	4,61	0,11	304,54	2,90	0,13
	340,91	1,88	0,08	353,63	0,96	0,33	304,32	5,14	0,10

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIII. **Concentración de los distintos ingredientes presentes en una tableta del fármaco 2**

TIEMPO	FÁRMACO No.2					
	LOTE 1			LOTE 2		
	ASA	B	C	ASA	B	C
5	497,62	62,48	0,15	508,82	72,87	72,87
	491,91	68,53	0,15	551,16	70,18	70,18
	491,40	77,39	0,13	560,37	75,00	75,00
	531,33	67,11	0,16	545,14	65,55	65,55
	520,26	65,49	0,16	571,39	70,41	70,41
10	549,19	72,08	0,14	530,58	68,67	68,67
	505,79	65,78	0,14	562,53	70,02	70,02
	507,69	66,08	0,14	523,35	69,81	69,81
	508,77	64,14	0,13	568,74	70,38	70,38
	514,97	64,93	0,10	556,27	70,36	70,36
15	562,90	69,65	0,13	517,69	69,44	0,44
	577,37	72,11	0,14	532,51	68,27	0,31
	539,08	70,18	0,10	540,21	68,66	0,50
	583,85	73,62	0,12	523,45	70,78	0,54
	569,13	72,91	0,08	560,15	72,34	0,75
20	548,12	68,73	0,14	550,04	69,15	0,48
	530,48	67,59	0,16	555,49	70,49	0,22
	545,77	69,03	0,11	545,13	69,89	0,39
	528,85	68,34	0,10	553,91	71,52	0,62
	530,13	68,60	0,16	525,80	68,65	0,44
25	561,46	69,87	0,10	517,69	69,44	0,44
	539,69	68,05	0,12	532,51	68,27	0,31
	531,67	67,05	0,15	540,21	68,66	0,50
	580,86	70,76	0,15	523,45	70,78	0,54
	572,97	69,81	0,16	560,15	72,34	0,75
30	503,62	67,72	0,15	550,04	69,15	0,48
	521,44	67,65	0,14	555,49	70,49	0,22
	498,35	66,06	0,14	545,13	69,89	0,39
	566,11	70,67	0,09	553,91	71,52	0,62
	542,44	68,80	0,08	525,80	68,65	0,44

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIV. **Concentración de los distintos ingredientes presentes en una tableta del fármaco 2**

TIEMPO	FÁRMACO 2		
	LOTE 3		
	ASA	B	C
5	503,20	77,79	0,77
	539,80	68,23	1,72
	586,26	67,03	0,69
	551,27	70,94	1,01
	495,57	78,58	0,75
10	455,18	67,85	6,17
	483,69	67,85	5,35
	474,05	67,28	5,70
	485,45	69,13	5,82
	462,32	66,64	5,80
15	447,57	68,15	9,73
	392,06	66,96	15,66
	422,38	67,46	11,52
	433,40	68,69	11,14
	453,49	69,11	8,79
20	411,76	67,35	14,94
	402,93	69,53	18,11
	485,47	71,46	7,53
	450,09	66,04	8,23
	453,20	69,27	9,15
25	350,59	64,28	14,63
	437,97	72,52	14,95
	495,71	70,81	7,59
	466,48	72,43	10,89
	485,60	71,80	8,71
30	459,56	70,14	9,24
	438,99	69,36	10,61
	428,03	69,70	12,98
	421,66	69,61	13,07
	450,94	70,63	11,92

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXV. **Concentración de los distintos ingredientes presentes en una tableta del fármaco 3**

TIEMPO	FÁRMACO 3				
	LOTE 1				
	A	B	C	D	ASA
5	7,51	0,69	1,93	9,61	340,28
	8,26	0,37	2,14	11,02	333,54
	7,66	0,62	1,89	9,61	343,73
	8,15	0,34	2,07	10,67	329,79
	7,87	0,35	1,99	10,22	339,62
10	7,77	0,36	1,95	9,84	318,98
	8,02	0,37	2,01	10,32	336,05
	7,74	0,50	2,04	10,50	356,19
	7,96	0,37	2,00	10,28	333,52
	7,73	0,67	1,99	9,94	333,75
15	7,82	0,45	1,98	10,08	329,76
	8,05	0,64	2,04	10,43	333,26
	7,79	0,63	1,94	9,62	309,87
	7,60	0,51	1,94	9,66	319,10
	7,51	0,51	1,89	9,47	294,81
20	7,74	0,41	1,91	9,59	310,65
	7,83	0,42	2,01	10,34	330,68
	7,78	0,38	2,05	10,52	336,02
	7,78	0,91	2,00	9,89	323,82
	7,59	0,40	1,87	9,39	319,37
25	7,65	0,43	1,95	9,74	311,73
	7,55	0,81	1,87	9,13	282,87
	8,06	0,64	2,22	11,43	375,80
	7,86	0,63	2,02	10,08	331,50
	7,62	0,42	1,95	9,76	313,76
30	7,83	0,54	2,02	10,03	328,51
	7,74	0,44	1,98	10,01	320,56
	8,31	1,82	2,33	12,33	383,94
	8,06	1,85	2,14	10,24	352,67
	7,83	1,85	2,00	9,53	319,05

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVI. **Concentración de los distintos ingredientes presentes en una tableta del fármaco 3**

TIEMPO	FÁRMACO 3				
	LOTE 2				
	A	B	C	D	ASA
5	8,24	0,52	1,91	9,58	326,12
	7,81	0,53	1,87	9,35	327,35
	7,82	0,51	1,84	9,23	338,86
	7,49	0,57	1,72	8,55	308,17
	8,21	0,54	1,91	9,56	327,51
10	8,17	0,49	1,90	9,54	306,67
	8,45	0,51	1,84	9,18	282,61
	8,11	0,48	1,92	9,60	310,86
	7,94	0,50	1,88	9,41	315,67
	8,16	0,51	1,96	10,03	331,60
15	8,00	0,48	1,54	9,05	313,31
	8,20	0,52	1,96	9,97	339,18
	8,03	0,53	1,75	9,13	302,13
	8,25	0,52	1,90	9,47	319,92
	8,28	0,46	1,97	9,90	341,58
20	8,09	0,57	1,82	9,01	294,59
	8,14	0,57	1,92	9,52	314,67
	8,07	0,57	1,82	8,90	299,67
	7,95	0,65	1,86	9,27	316,47
	7,94	0,65	1,83	9,07	283,09
25	8,15	0,66	1,87	9,33	300,75
	8,05	0,62	1,85	9,14	307,02
	8,14	0,63	1,82	8,97	297,22
	8,12	0,63	1,92	9,67	332,90
	7,95	0,62	1,81	8,92	293,08
30	8,03	0,63	1,77	8,65	283,84
	7,81	0,69	1,75	8,49	283,22
	8,04	0,63	1,85	9,14	308,65
	8,21	0,60	2,00	10,15	334,84
	8,11	0,65	1,81	8,91	303,16

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVII. **Concentración de los distintos ingredientes presentes en una tableta del fármaco 3**

TIEMPO	FÁRMACO 3				
	LOTE 1				
	A	B	C	D	ASA
5	6,70	0,63	1,92	9,50	352,17
	6,58	0,54	2,03	10,23	363,79
	7,47	0,52	1,95	9,64	365,51
	7,33	0,57	1,91	9,42	339,82
	7,57	0,54	1,90	9,33	324,11
10	6,70	0,77	1,80	8,77	314,82
	7,88	0,47	1,88	9,24	348,17
	7,97	0,51	1,87	9,16	337,92
	7,60	0,50	1,90	9,44	356,31
	7,96	0,46	1,92	9,63	350,43
15	7,64	0,39	1,78	8,67	310,95
	7,88	0,39	1,82	8,88	327,57
	7,98	0,40	1,89	9,35	337,65
	8,05	0,40	1,98	9,83	364,90
	7,84	0,40	1,92	9,48	359,79
20	7,75	0,41	1,90	9,42	338,92
	7,98	0,40	1,91	9,49	335,99
	7,76	0,41	1,82	8,87	327,68
	7,85	0,41	1,93	9,57	352,13
	7,77	0,40	1,72	8,22	289,29
25	7,72	0,45	1,85	9,15	332,09
	7,83	0,46	1,86	9,22	336,18
	7,81	0,45	1,87	9,22	329,54
	7,69	0,44	1,85	9,11	333,46
	7,76	0,43	1,80	8,71	317,11
30	7,86	0,44	1,86	9,08	338,66
	7,97	0,47	1,93	9,48	358,58
	7,63	0,44	1,81	8,71	319,96
	7,77	0,42	1,94	9,68	354,35
	8,13	0,41	1,96	9,80	348,18

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVIII. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 1**

FÁRMACO 1						
MINUTOS	LOTE 1			LOTE 2		
	ASA	B	C	ASA	B	C
5	17,3111	0,0589	0,0127	18,9280	0,1076	0,0156
10	12,6447	0,2543	0,0168	9,4771	0,2943	0,0217
15	4,7139	0,4422	0,0209	18,8870	2,2354	0,0974
20	14,7675	0,5830	0,0276	28,9757	2,3036	0,1260
25	12,8751	0,6022	0,0241	25,0680	1,5115	0,1052
30	13,0997	0,6754	0,0337	27,1365	2,5962	0,1331

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIX. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 1**

FÁRMACO 1			
MINUTOS	LOTE 3		
	ASA	B	C
5	16,4100	1,3887	0,1204
10	25,9924	2,6852	0,0812
15	29,9913	3,2701	0,0979
20	13,8748	0,6660	0,0576
25	15,8397	0,8835	0,0651
30	22,6149	1,5609	0,0757

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXX. **Desviación estándar promedio de las muestras analizadas del fármaco 1**

DESVIACIÓN ESTANDAR			
MINUTOS	ASA	B	C
5	17,5497	0,5184	0,0496
10	16,0381	1,0779	0,0399
15	17,8641	1,9826	0,0721
20	19,2060	1,1842	0,0704
25	17,9276	0,9991	0,0648
30	20,9504	1,6108	0,0808

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXI. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 2**

FÁRMACO 2						
MINUTOS	LOTE 1			LOTE 2		
	ASA	B	C	ASA	B	C
5	18,2032	5,6072	0,0393	23,7253	3,5358	3,5358
10	18,1679	3,1543	0,0169	20,1269	0,6984	0,6984
15	17,2537	1,7190	0,2228	16,5745	1,6658	0,1600
20	9,4373	0,5448	0,0353	12,0157	1,1284	0,1430
25	21,1260	1,5138	0,0575	16,5745	1,6658	0,1600
30	28,1274	1,6999	0,0592	12,0157	1,1284	0,1430

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXII. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 2**

FÁRMACO 2			
MINUTOS	LOTE 3		
	ASA	B	C
5	37,0166	5,3746	0,4272
10	13,2101	0,9171	0,2930
15	24,3381	0,8772	2,6360
20	33,5894	2,0918	4,6758
25	58,3479	3,4711	3,3564
30	15,6722	0,5032	1,6346

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIII. **Desviación estándar promedio de las muestras analizadas del fármaco 2**

DESVIACIÓN ESTANDAR			
MINUTOS	ASA	B	C
5	26,3150	4,8392	1,3341
10	17,1683	1,5900	0,3361
15	16,7221	1,4207	1,0062
20	18,3475	1,2550	1,6180
25	32,0162	2,2169	1,1913
30	18,6051	1,1105	0,6123

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIV. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 3**

FÁRMACO 3					
MINUTOS	LOTE 1				
	A	B	C	D	ASA
5	0,3175	0,1672	0,1033	0,6301	5,6164
10	0,1357	0,1336	0,0327	0,2739	13,3047
15	0,2136	0,0850	0,0582	0,3922	15,6066
20	0,0910	0,2261	0,0749	0,4824	9,8568
25	0,2086	0,1641	0,1331	0,8545	34,2189
30	0,2327	0,7401	0,1466	1,0957	27,5458

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXV. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 3**

FÁRMACO 3					
MINUTOS	LOTE 2				
	A	B	C	D	ASA
5	0,3135	0,0228	0,0788	0,4202	11,0295
10	0,1866	0,0101	0,0436	0,3116	17,7447
15	0,1255	0,0296	0,1801	0,4252	16,9229
20	0,0874	0,0424	0,0401	0,2456	14,0300
25	0,0825	0,0155	0,0405	0,3046	15,7791
30	0,1483	0,0318	0,0996	0,6538	21,2357

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXVI. **Desviación estándar de las muestras analizadas del fármaco 3**

FÁRMACO 3					
MINUTOS	LOTE 3				
	A	B	C	D	ASA
5	0,4578	0,0433	0,0527	0,3565	17,3574
10	0,5367	0,1297	0,0462	0,3253	16,3417
15	0,1573	0,0053	0,0773	0,4686	22,4460
20	0,1004	0,0014	0,0899	0,5721	23,7722
25	0,0602	0,0096	0,0261	0,2140	7,4236
30	0,1913	0,0237	0,0638	0,4490	15,3574

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXVII. **Desviación estándar promedio de las muestras analizadas del fármaco 3**

DESVIACIÓN ESTANDAR PROMEDIO					
MINUTOS	A	B	C	D	ASA
5	0,3629	0,0778	0,0782	0,4689	11,3345
10	0,2863	0,0911	0,0408	0,3036	15,7970
15	0,1655	0,0400	0,1052	0,4287	18,3252
20	0,0929	0,0900	0,0683	0,4334	15,8863
25	0,1171	0,0631	0,0666	0,4577	19,1405
30	0,1907	0,2652	0,1033	0,7328	21,3797

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. **MUESTRA REPRESENTATIVA DE LOS CROMATOGRAMAS DE LOS 3 FÁRMACOS ESTUDIADOS**

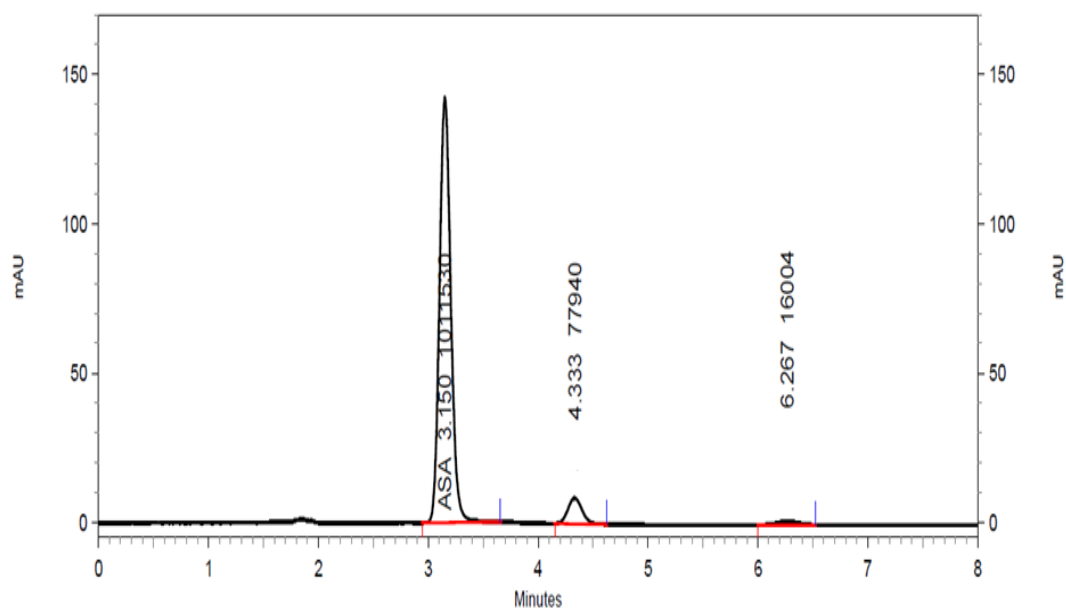
- Fármaco 1

Tabla XXXVIII. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos I**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	1	1 011 530

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 1. **Cromatograma de la muestra 1, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



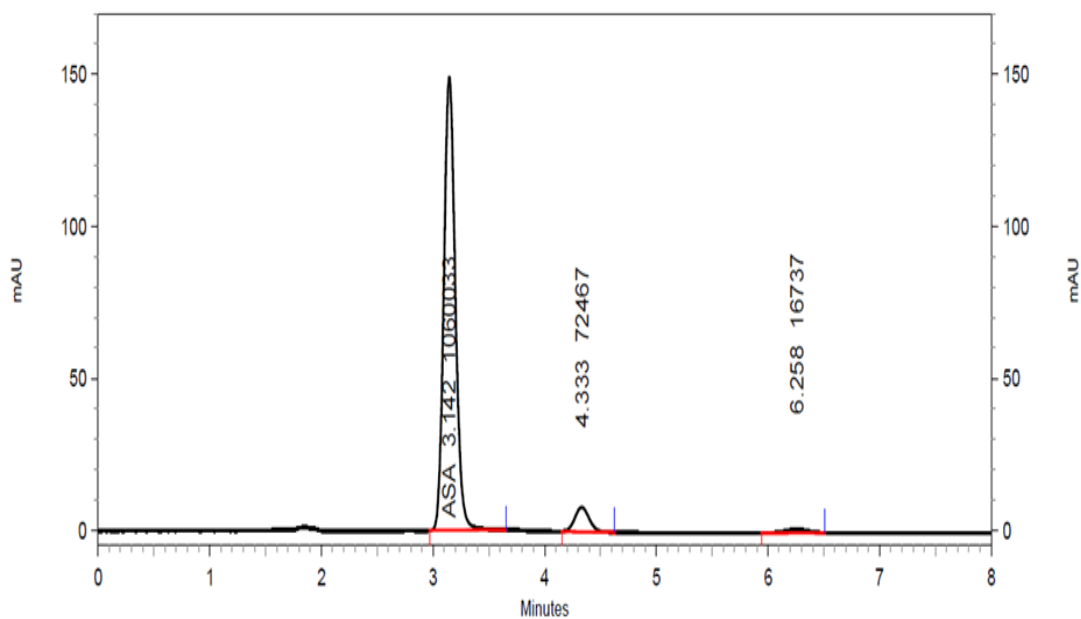
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XXXIX. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos II**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	2	1 060 033

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 2. **Cromatograma de la muestra 2, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



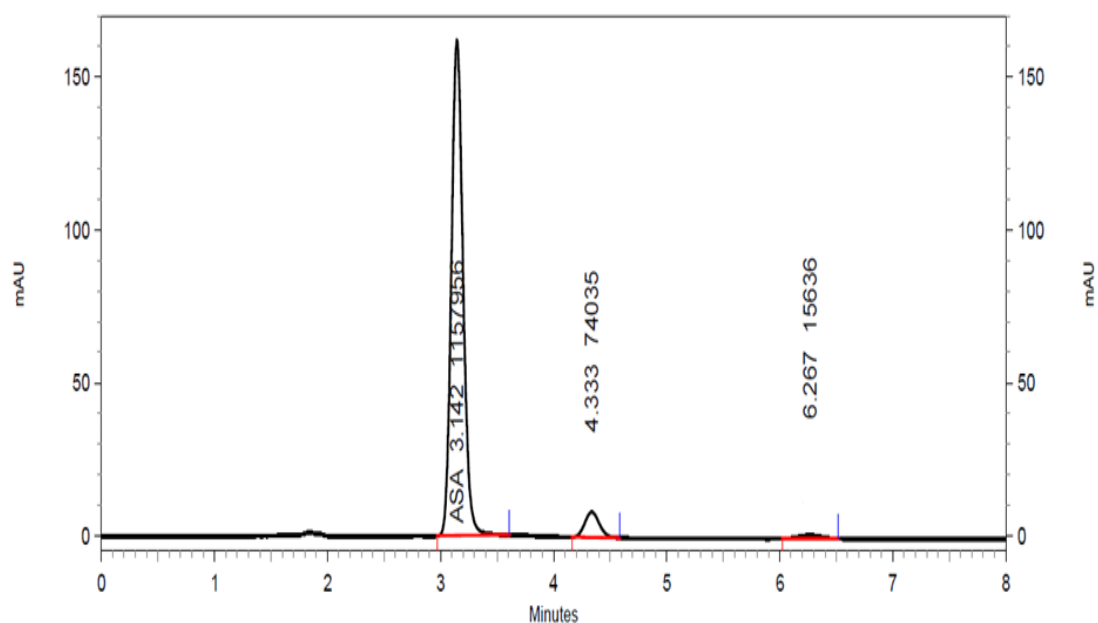
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XL. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos III**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	3	1 157 956

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 3. **Cromatograma de la muestra 3, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



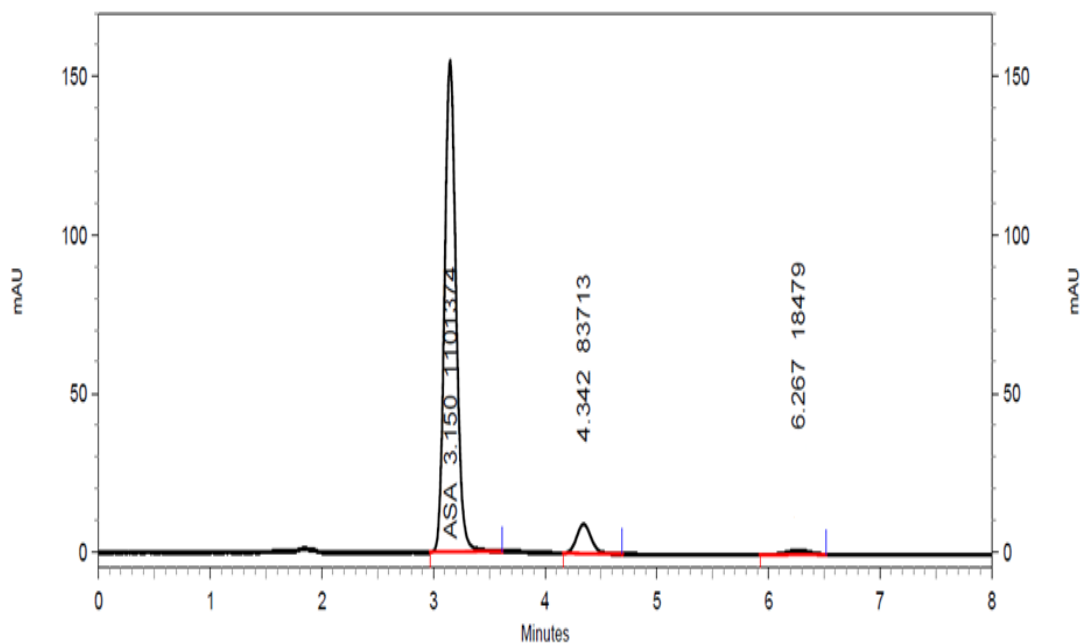
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLI. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos IV**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	4	1 101 374

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 4. **Cromatograma de la muestra 4, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



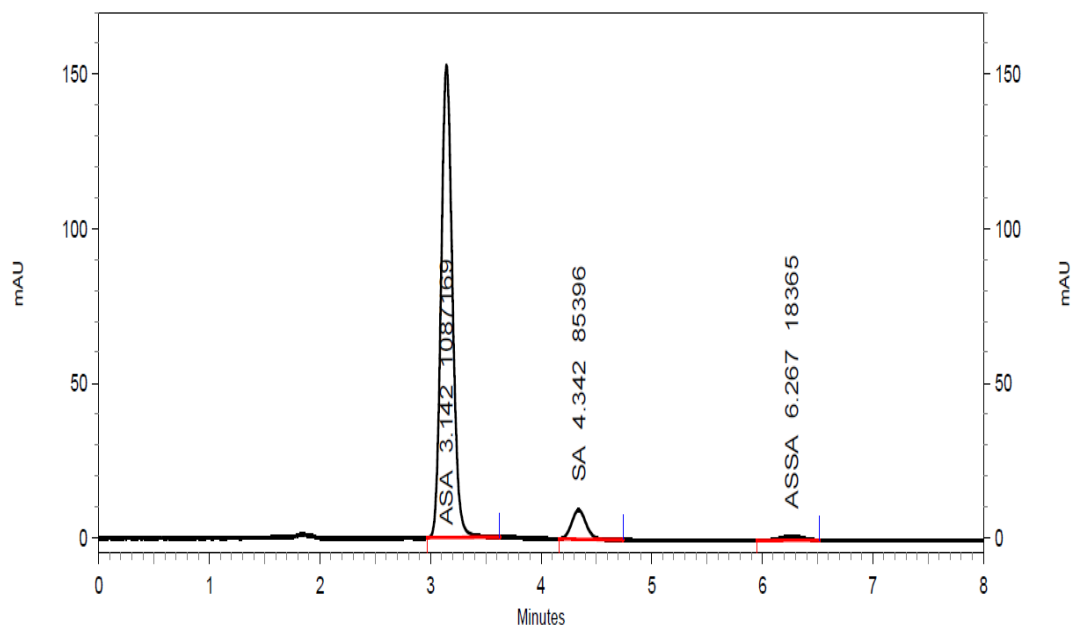
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLII. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos V**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	5	1 087 169

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 5. **Cromatograma de la muestra 5, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

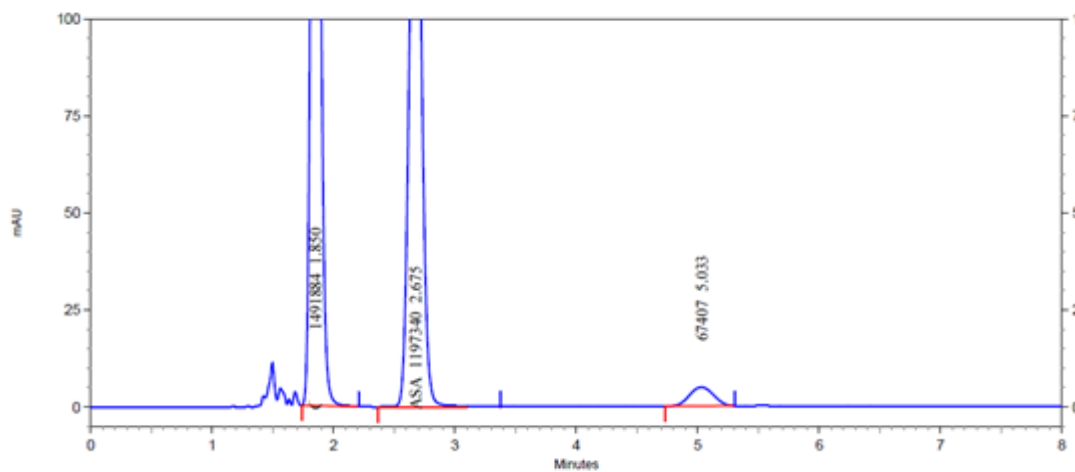
- Fármaco 2

Tabla XLIII. **Datos del cromatograma del lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos I**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	1	1 197 340

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 6. **Cromatograma de la muestra 1, lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



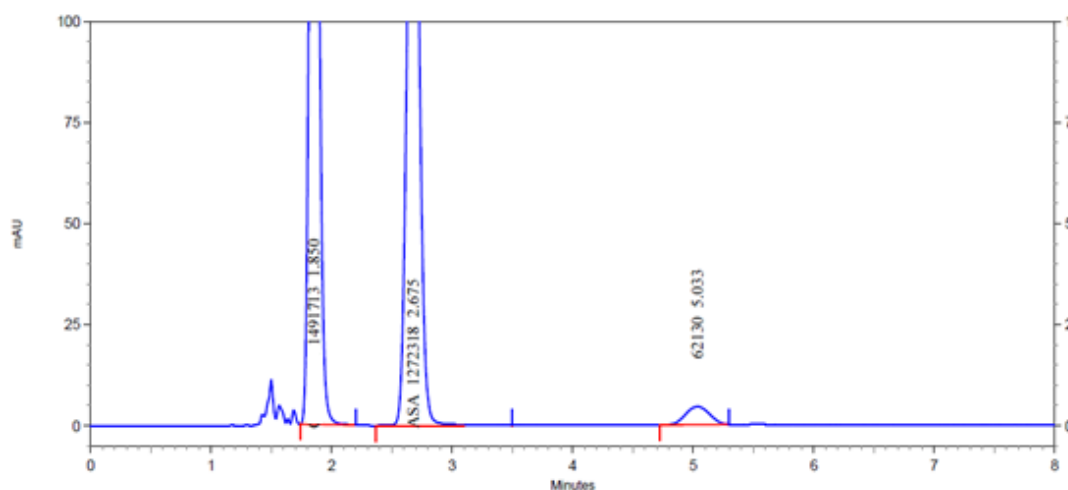
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLIV. **Datos del cromatograma del lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos II**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	2	1 272 318

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 7. **Cromatograma de la muestra 2, lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



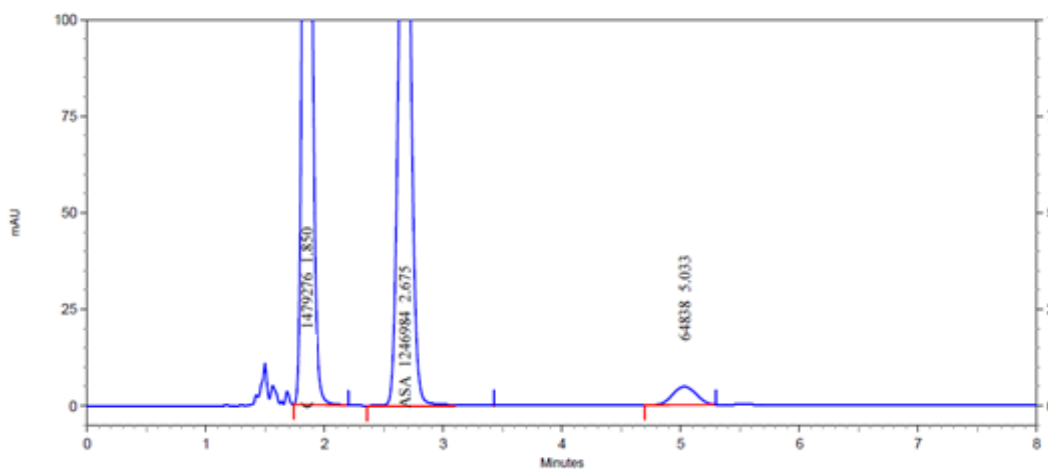
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLV. **Datos del cromatograma del lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos III**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	3	1 246 984

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 8. **Cromatograma de la muestra 3, lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



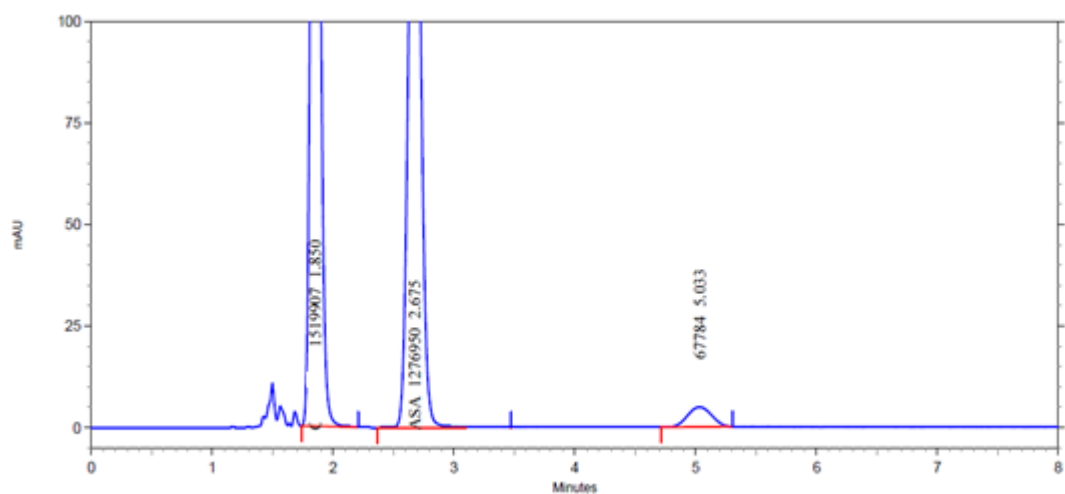
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLVI. **Datos del cromatograma del lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos IV**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	4	1 276 950

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 9. **Cromatograma de la muestra 4, lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



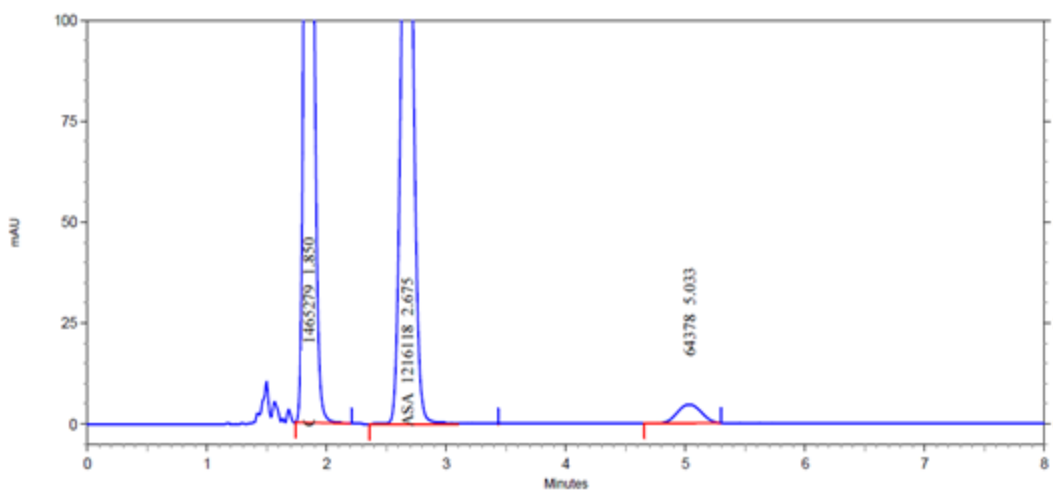
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLVII. **Datos del cromatograma del lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos V**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	5	1 216118

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 10. **Cromatograma de la muestra 5, lote 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

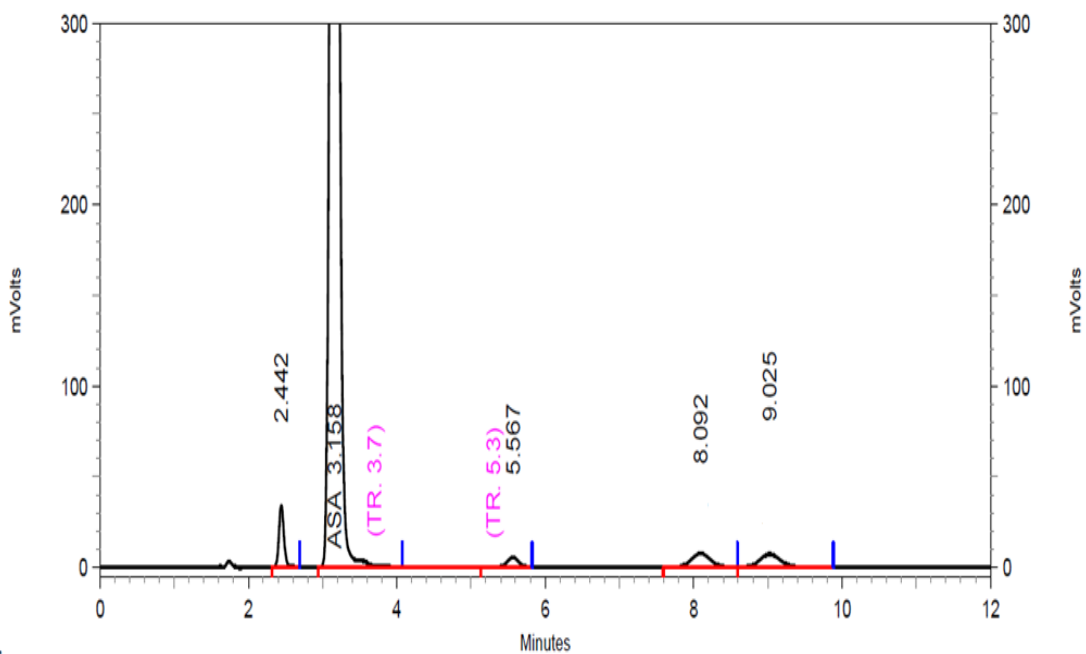
- Fármaco 3

Tabla XLVIII. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos I**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	1	7 795 204

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 11. **Cromatograma de la muestra 1, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



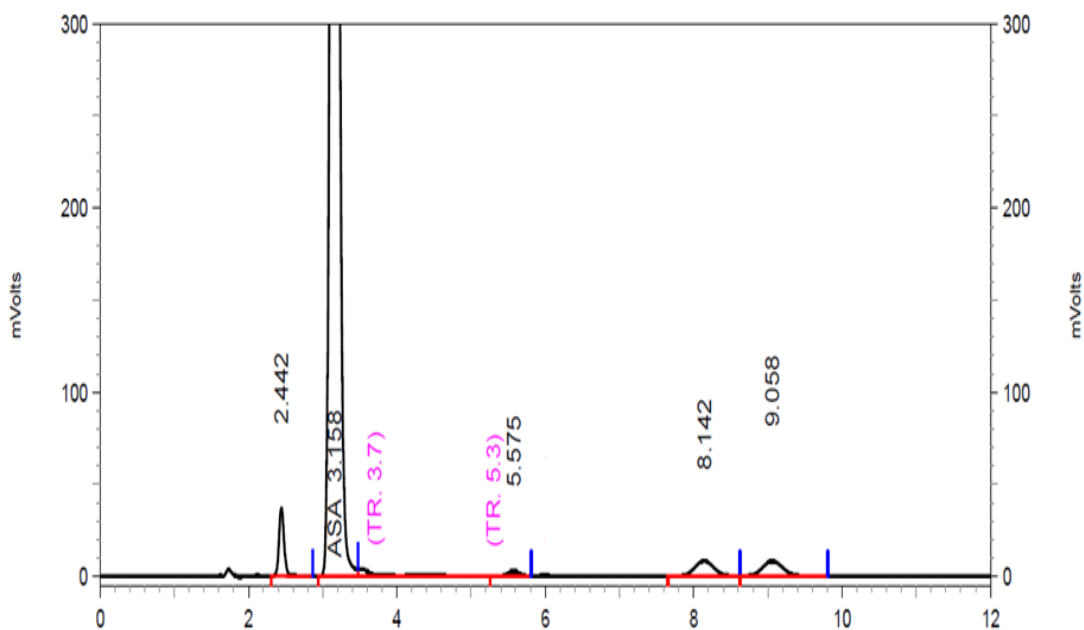
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla XLIX. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos II**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	2	7 642 626

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 12. **Cromatograma de la muestra 2, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



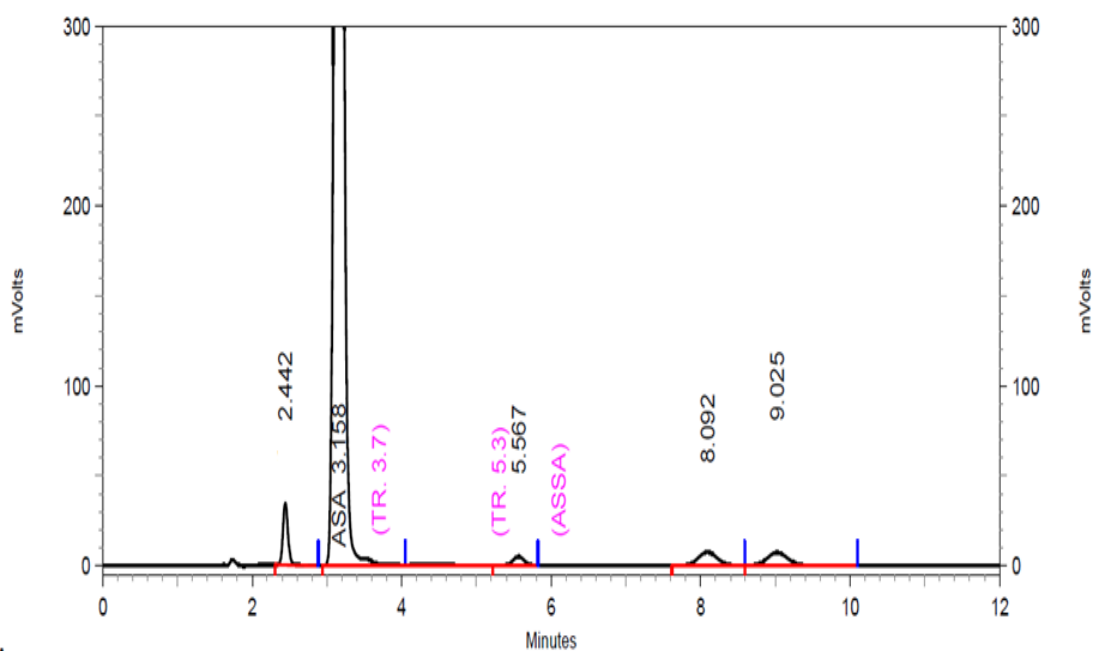
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla L. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos III**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	3	7 875 399

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 13. **Cromatograma de la muestra 3, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



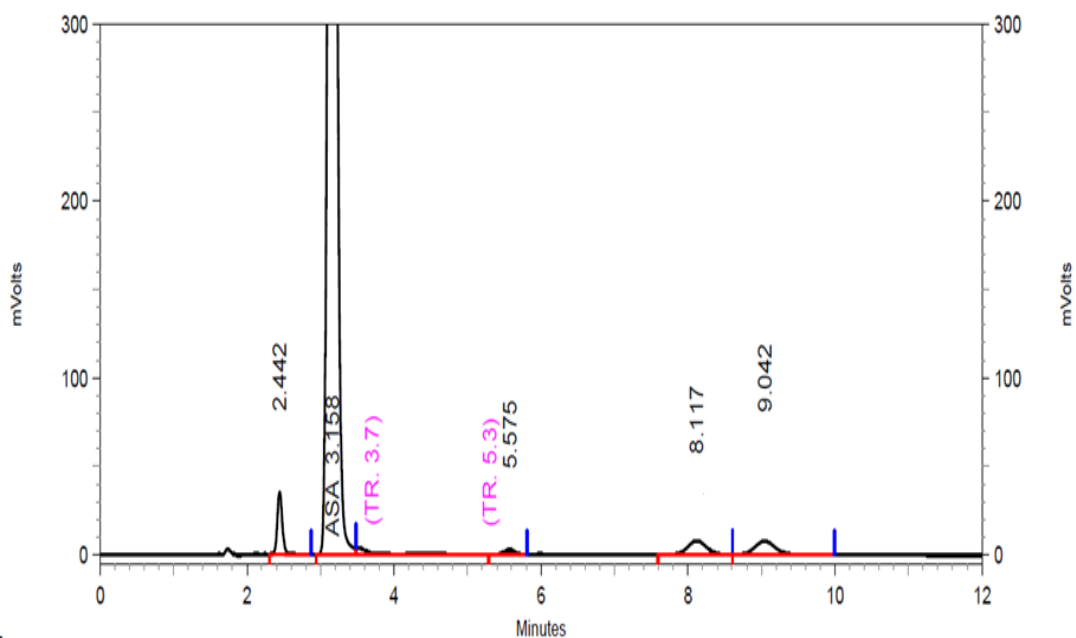
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla LI. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos IV**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	4	7 553 951

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Figura 14. **Cromatograma de la muestra 4, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



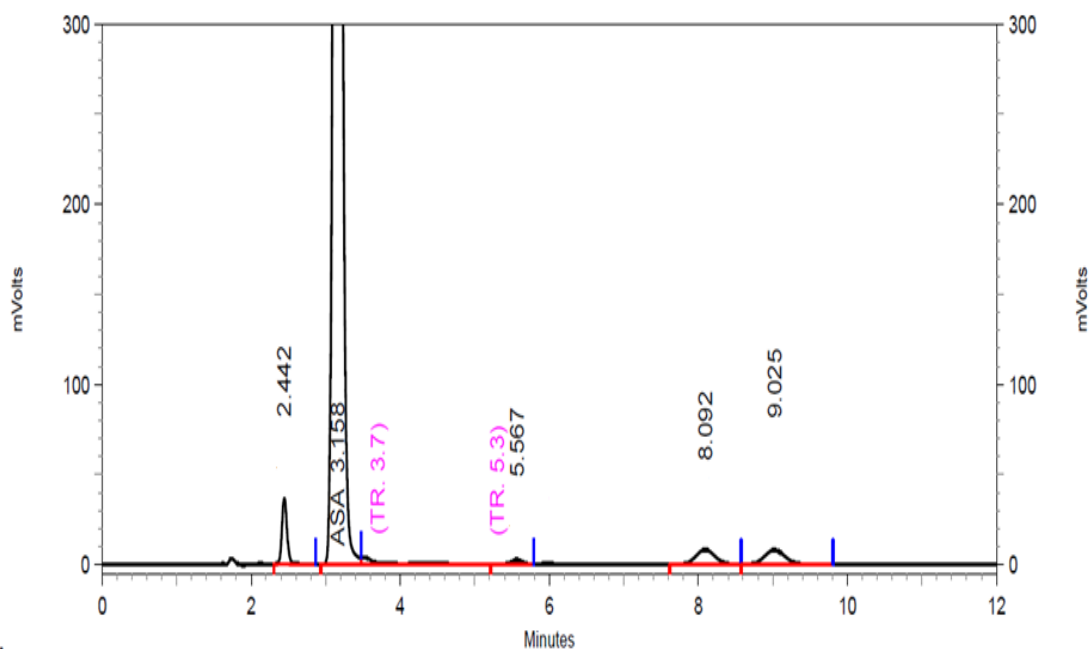
Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Tabla LII. **Datos del cromatograma del lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos V**

Tiempo de mezclado	Núm de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	5	7 779 730

Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

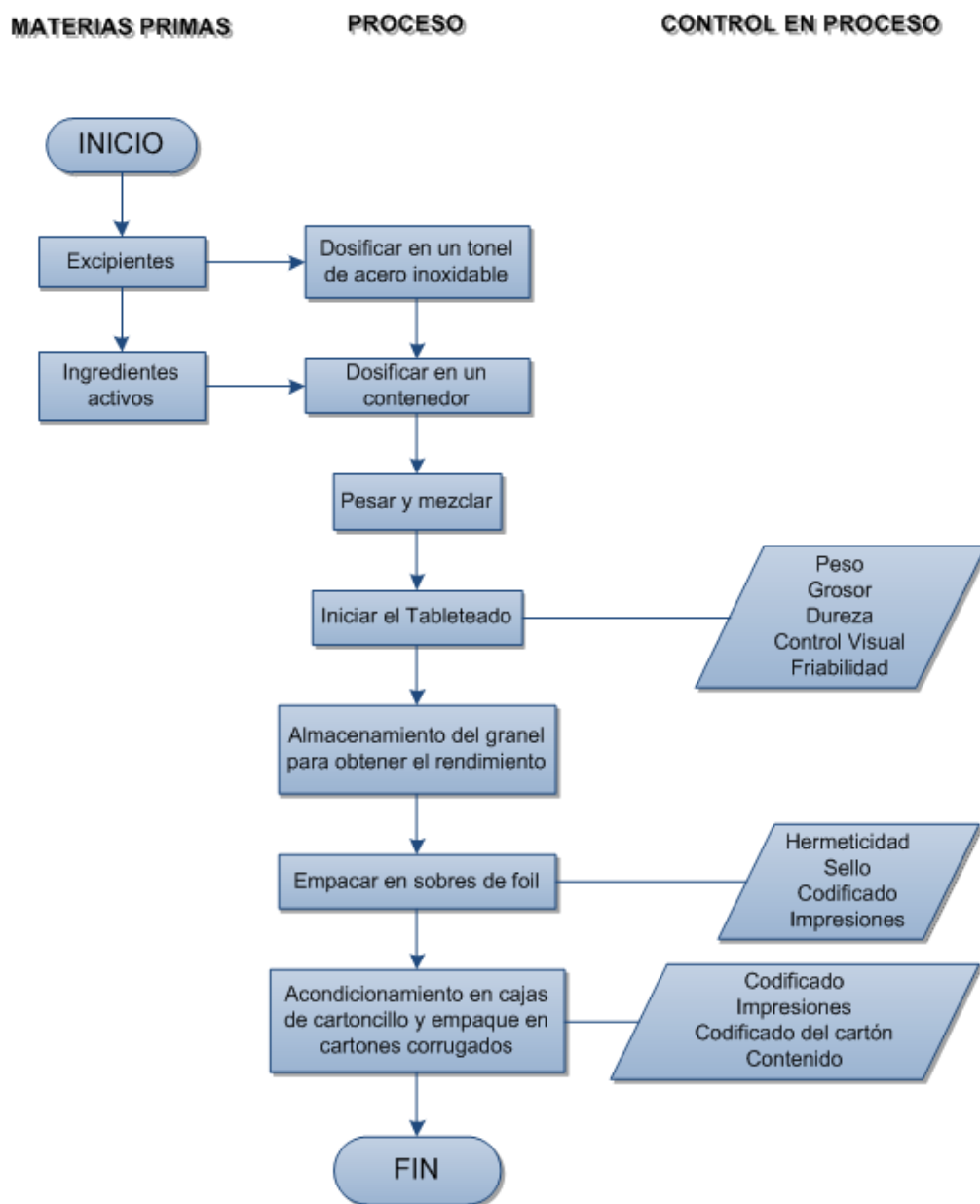
Figura 15. **Cromatograma de la muestra 5, lote 1 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



Fuente: elaboración propia, con datos de la cromatografía HPLC.

Apéndice 4. PROCESO DE PRODUCCIÓN: COMPRESIÓN DIRECTA

Figura 16. Proceso de producción de los distintos fármacos estudiados



Fuente: elaboración propia, con programa Microsoft Visio.

Apéndice 5. Presupuesto

Tabla LIII. **Presupuesto para el análisis cromatografico del ácido acetil salicílico**

COSTO	NÚM. DE LOTES	NÚM DE PRUEBAS POR LOTE	NÚM DE PRUEBAS POR PRODUCTO	PRECIO DE ANÁLISIS POR LOTE (Q.)	PRECIO DE ANÁLISIS POR PRODUCTO (Q.)
Análisis cromatografico producto efervescente 1	3	30	90	1 076,79	3 230,38
Análisis cromatografico producto efervescente 2	3	30	90	836,29	2 508,87
Análisis cromatografico producto efervescente 3	3	30	90	1 384,30	4 152,91
TOTALES	9	90	270	3 297,38	9 892,16

Fuente: elaboración propia.

Tabla LIV. **Presupuesto de recurso humano para la toma y análisis de muestras**

COSTO	CANTIDAD DE PERSONAL DISPONIBLE	PERSONAL DISPONIBLE	HORAS/ HOMBRE POR LOTE	PRECIO HORA/ HOMBRE POR LOTE (Q.)	PRECIO HORA/No. DE PERSONAS (Q.)	HORA/ HOMBRE POR PRODUCTO	PRECIO HORA/ HOMBRE POR PRODUCTO (Q.)	PRECIO HORA/No. DE PERSONAS POR PRODUCTO (Q.)	PRECIO TOTAL HORA/ HOMBRE (Q.) (3 PRODUCTOS)	PRECIO TOTAL HORA/ No. DE PERSONAS (Q.) (3 PRODUCTOS)
ÁREA DE SUPERVISIÓN	1	Supervisor de Formulación	4	525.00	525.00	12	1,575.00	1,575.00	4,725.00	4,725.00
	1	Supervisor de Manufactura	4	525.00	525.00	12	1,575.00	1,575.00	4,725.00	4,725.00
	1	Supervisor de Control de Calidad	4	525.00	525.00	12	1,575.00	1,575.00	4,725.00	4,725.00
ÁREA DE FORMULACIÓN	3	Formulador	2	65.63	196.89	6	196.89	590.67	590.64	1,772.01
	1	Operador de montacargas	2	65.63	65.63	6	196.89	196.89	590.64	590.64
	2	Técnico de control en proceso	2	65.63	131.26	6	196.89	393.78	590.64	1,181.34
ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD	3	Encargado de IPC	2	75.00	225.00	6	225.00	675.00	675.00	2,025.00
ÁREA DE LABORATORIO	1	Técnico de laboratorio	24	787.50	787.50	72	2,362.50	2,362.50	7,087.50	7,087.50
	1	Analista de laboratorio	24	2,025.00	2,025.00	72	6,075.00	6,075.00	18,225.00	18,225.00
TOTALES			68	4,659.39	5,006.28	204	13,978.17	15,018.84	41,934.42	45,056.49

Fuente: NEWBOLD, Paul; CARLSON, William; THORNE, Beety, *Estadística para administración y economía*. P 56.

Tabla LV. **Presupuesto de recurso humano para la elaboración del proyecto**

COSTO	No. DE HORAS A LA SEMANA	No. DE HORAS AL MES	No. DE MESES	No. DE HORAS TOTALES	PRECIO HORA/HOMBRE (Q.)	PRECIO TOTAL HORA/HOMBRE (Q.)
Tiempo de Asesoría	3	12	6	72	131.25	9,450.00
Tiempo de Analista Epesista	40	160	6	960	8.13	7,800.00
TOTALES	43	172		1,032	139.38	17,250.00

Fuente: NEWBOLD, Paul; CARLSON, William; THORNE, Beety, *Estadística para administración y economía*. P 56.

ANEXOS

Anexo 1. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

1.1 Buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica

Las buenas prácticas de manufactura son lineamientos y actividades relativas al control de materiales, procesos, equipo y personal que labora, las cuales garantizan que la calidad de los fármacos que son producidos sea la correcta, es decir, que cumpla con las especificaciones necesarias y requeridas por el consumidor.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en ingles), están presentes en cada una de las etapas de producción, con el fin de minimizar los riesgos para la calidad que no pueden ser eliminados simplemente controlando la calidad del producto terminado. Dentro de los riesgos que están presentes durante la producción de los fármacos son:

- Contaminación cruzada.
- Envasado y etiquetado incorrecto.
- Formulaciones incorrectas.

La importancia de las GMP radica no solo en que la mala calidad de un fármaco pone en peligro la salud del consumidor, sino que además generaría pérdidas económicas por el reproceso del mismo, y/o reclamos de los mismos.

1.2 Buenas prácticas de producción

1.2.1 Generalidades

- Las operaciones de producción deben seguir un procedimiento establecido y debe ser supervisado por personal competente.
- Todo manejo de material y producto como recepción, almacenamiento, muestreo, procesamiento, distribución, empaque y otras deben ser realizadas de acuerdo a un procedimiento escrito.
- Todo daño causado a contenedores o cualquier otro problema que afecte la calidad del producto debe ser investigado y registrado al departamento de control de calidad.
- Todo producto terminado debe ser físicamente o administrativamente puesto en cuarentena hasta que sea liberado para el consumo humano.
- En todas las etapas del proceso las materias primas y productos deben ser protegidos de la contaminación microbiológica o cualquier otro tipo de contaminación.
- Cuando se trabaje con materiales y productos secos se debe tener la debida precaución para evitar la generación de polvo.

1.2.2 Prevención de la contaminación cruzada

La contaminación cruzada se debe evitar a toda costa ya sea en las materias primas o bien en el producto terminado. Se debe asegurar que todo material o equipo se encuentre libre de polvo, microorganismos, gases, vapores, objetos personales y residuos de otra producción. Para ello se debe verificar periódicamente que no exista contaminación cruzada en todas las etapas de producción, estableciendo las técnicas apropiadas o las mediciones pertinentes, dentro de las cuales se pueden mencionar:

- Limpieza adecuada entre una y otra producción.
- Establecimiento de áreas herméticas, con diferencias de presión, y dotadas de extractores de aire.
- Reduciendo al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado.
- Utilizar vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.
- Realizar pruebas periódicas para verificar que no existan residuos de ningún tipo.

1.2.3 Productos intermedios y a granel

- Antes de dar inicio a cualquier proceso, se deben adoptar las medidas necesarias para asegurar que las áreas y los equipos se encuentren libres de cualquier material de partida, producto o documentos innecesarios.
- Todo proceso que sea crítico debe ser previamente validado.
- Todo control necesario durante el proceso debe ser establecido en un procedimiento.

- Toda desviación significativa a causa de un rendimiento inesperado debe ser registrada e investigado.

1.3 Buenas prácticas de control de calidad

1.3.1 Generalidades

En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta o provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción.

1.3.2 Generalidades

Toda toma de muestra se debe realizar según lo establecido en el procedimiento, el cual debe describir:

- El método de muestreo
- El equipo a utilizar
- La cantidad de muestra a tomar.
- Identificación de las muestras tomadas.
- Condición de almacenamiento.
- Identificación de los contenedores.

1.3.3 Control de materias primas y de productos intermedios, a granel y terminados

- En todas las pruebas deben cumplirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.
- Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.
- Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Es probable que deban tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.
- Los equipos empleados en el muestro deben limpiarse y, si fuere necesario, esterilizarse, antes y después de cada uso, y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

Anexo 2. EQUIPOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO DEL ÍNDICE DE MEZCLA

2.1 Mezclador de tambor

Dentro de las formas más populares de mezcladores de tambor se pueden mencionar: el de cono en v, el doble cono y el cono oblicuo. Los mezcladores de tambor se basan en la acción de la gravedad para hacer que el polvo en cascada dentro de un recipiente giratorio. El mezclador de doble cono es uno de los mezcladores de volteo más comúnmente utilizados.

El mecanismo primario de mezcla en un mezclador de doble cono es la difusión. La mezcla de difusión se caracteriza por pequeña escala movimiento aleatorio de las partículas sólidas.

La eficiencia de mezcla se ve afectada por el volumen del material de carga en el mezclador. El volumen de llenado en marcha recomendada para la mezcladora de doble cono es de 50 a 60% del volumen total del mezclador.

2.1.1 Características

- Diseño limpio.
- Velocidad de mezcla ajustable.
- Diseños simples y dobles de pedestal.
- Tacómetro de cifras.
- Accionamientos eléctricos.
- Mezcla de duración configurable por el temporizador o el recuento de revolución.

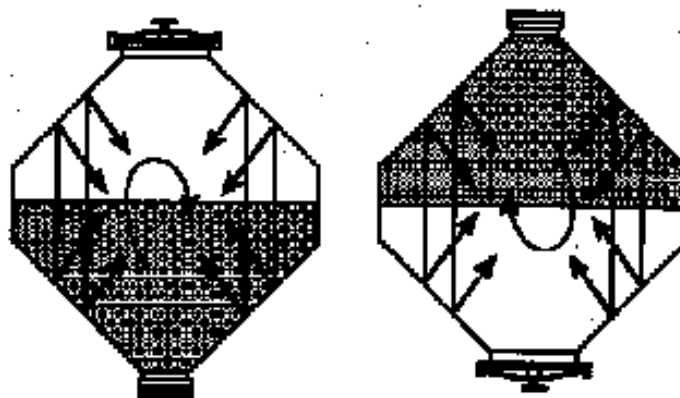
2.1.2 Ventajas del mezclador de doble cono

Los mezcladores de tambor son adecuados para la mezcla uniforme de los polvos densos, sólidos frágiles, y materiales abrasivos. También se utilizan comúnmente para la fabricación de mezclas precisas cuando los componentes están presentes trazas ($<1\%$), o cuando los ingredientes son muy diferentes en tamaño y densidad. La geometría del recipiente también permite la descarga rápida y completa del material mezclado.

2.1.3 Desventajas del mezclador de doble cono

- Requieren excelente margen de sobrecarga para la instalación y operación.
- No son adecuados para la mezcla de partículas de diferentes tamaños y densidades que puede segregar en el momento de la descarga.

Figura 17. **Mecanismo de mezclado de un mezclador de tambor**



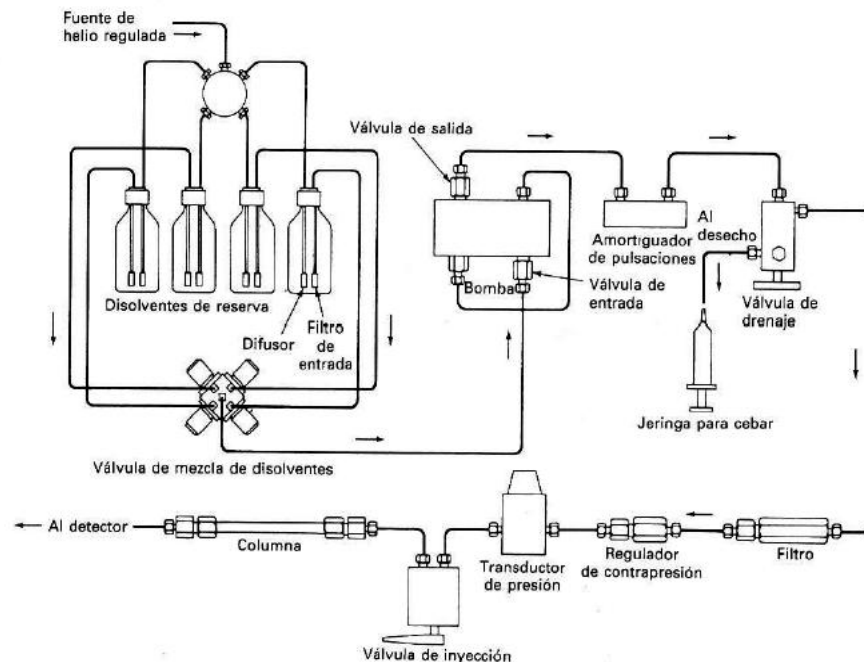
Fuente: FLORES, Carlos. *Buenas prácticas de manufactura (BPM)*. Facultad de Ingeniería. Universidad Rafael Landívar. 2010. 141 p.

2.2 Cromatógrafo (HPLC)

La cromatografía de líquidos de alta eficiencia requiere de la utilización de ciertos dispositivos que juntos conforman el equipo denominado cromatógrafo de líquidos (HPLC). Las partes de un cromatógrafo HPLC son:

- Depósito de disolvente
- Sistema de bombeo
- Sistema de inyección
- Columna cromatográfica
- Horno termostatzado
- Detector
- Registrador de datos

Figura 18. Esquema de un equipo HPLC



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. P. 3899.

A continuación se listan las principales características de cada una de las partes del cromatógrafo.

2.2.1 Depósito de disolventes

- Frascos de vidrio inerte
- Tubos de teflón con filtro
- Sistema de desgasificación (N₂, He)

2.2.2 Disolventes

- Elevada pureza y estabilidad
- Baja viscosidad
- Buen disolvente de la muestra
- Compatible con el detector utilizado
- Buena disponibilidad comercial y de costo

2.2.3 Tuberías y conexiones

- Acero inoxidable
- Resistentes a la corrosión

2.2.4 Sistema de bombeo

- Componentes resistentes a la corrosión por disolventes
- Capaces de generar presiones por encima de 600 psi
- Flujo libre de pulsaciones
- Caudales reproducibles en un intervalo de 0,1-10 mL/min
- Fácil de desmontar y reparar

2.2.5 Sistema de inyección

- Válvula de inyección con bucles de muestra de volumen pequeño y constante (5-500 μL)

2.2.6 Columna cromatográfica

- Tubo de acero inoxidable
- Diámetro interno uniforme
- Relleno variable
- Capacidad de separación variable según sus capacidades químicas y físicas

2.2.7 Hornos termostatiado

- Pueden alcanzar temperaturas de hasta 150 °C

2.2.8 Detectores

- Sensibilidad adecuada
- Universal o de respuesta selectiva
- Buena estabilidad y reproducibilidad
- Tiempo de respuesta corto e independiente del caudal
- Volumen interno mínimo
- Bajo costo, fiable y de sencillo manejo

2.2.9 Registrador de datos

- Registro de los datos obtenidos en función del tiempo